



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Tysabri (natalizumab)**

**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia  
rozlanego [redacted]

[redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia  
rozlanego (ICD-10 G 35)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.41.2021

Data ukończenia: 28 października 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Biogen Netherlands BV 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 2016 poz.1764) 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 Netherlands BV

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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EDSS</b>	skala niewydolności [niepełnosprawności] ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IV</b>	dożylnie (ang. intravenous),
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MSFC</b>	złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RRMS</b>	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
<b>SC</b>	podskórnice (ang. subcutaneous)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SDMT</b>	test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych (ang. Symbol Digit Modalities Test)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SM</b>	stwardnienie rozsiane (ang. sclerosis multiplex)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SPMS</b>	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (ang. Visual Analogue Scale)
<b>VFT</b>	test funkcji wzorkowych (ang. Visual Function Test)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	52
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>72</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>74</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>75</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>77</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.09.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1467.2021.11.PBO

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), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po [REDAKTURA] (ICD-10 G 35)  
W ramach programu lekowego:  
Leczenie stwardnienia rozsianego po [REDAKTURA] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDAKTURA]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDAKTURA]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Biogen Netherlands BV  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holandia

Wnioskodawca:

Biogen Netherlands BV  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holandia



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.1467.2021.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 06.09.2021 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252

w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po [redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.10.2021 r., znak OT.4231.41.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.10.2021 r. pismem znak PLR.4500.1467.2021.14.AGŁ z dnia 08.10.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań. [redacted]. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2021 (uzupełnienie: październik 2021).
- Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci [redacted]. Analiza ekonomiczna. [redacted]. Wersja 1.0. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2021.
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [redacted]. Wersja 1.0. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2021.
- Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego (APD). [redacted]. Centrum HTA. Kraków, kwiecień 2021.
- Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]. Uzupełnienie. Centrum HTA. Kraków, październik 2021.

Agencja nie stwierdziła niezgodności określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych w ostatecznie złożonych przez wnioskodawcę analizach.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tysabri, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252
<b>Kod ATC</b>	L04AA23 (Selektywne leki immunosupresyjne)
<b>Substancja czynna</b>	natalizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35) W ramach PL: Leczenie stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji dożylniej) 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 leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).</p> <p><b>Ponowne podanie</b></p> <p>Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu.</p> <p>Każda zmiana drogi podania produktu leczniczego powinna być dokonywana po 4 tygodniach od podania poprzedniej dawki.</p> <p><b>Populacje specjalne</b></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</i></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><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1. ChPL</p>
<b>Droga podania</b>	podskórnie

<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką <math>\alpha 4</math> integraliny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integraliną <math>\alpha 4\beta 1</math>, 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 integraliny <math>\alpha 4\beta 7</math> 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 <math>\alpha 4</math> 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. 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 integraliną <math>\alpha 4\beta 1</math> 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 śródmiąższowej 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 <math>\alpha 4\beta 1</math> i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy <math>\alpha 4\beta 1</math> 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> <p>Na podstawie związków PK/wiązania z integraliną <math>\alpha 4\beta 1</math> ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integraliną <math>\alpha 4\beta 1</math> wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integraliną <math>\alpha 4\beta 1</math> po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnym lub dożylnie.</p>
---	--

Do obrotu dopuszczona jest również inna postać Tysabri, tj. *Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji*, dostępna w ramach PL B46.

Źródło: ChPL Tysabri

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>26 marca 2021*, EMA</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b></p>	<p>Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. <i>disease modifying therapy</i>, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1 w ChPL) lub</li> <li>pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.</li> </ol>
<p><b>Status leku sierocego</b></p>	<p>NIE</p>
<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>Wymóg przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs)</p>
<p>*w aktualnej ChPL dostępnej na stronie EMA jako data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu figuruje 27 czerwca 2006 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016). Natomiast w dokumencie EMA dot. decyzji o uwzględnieniu kolejnej postaci leku Tysabri (<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tysabri-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tysabri-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf</a>) oraz w ChPL udostępnionej przez wnioskodawcę figuruje data 26 marca 2021.</p>	

Źródło: ChPL Tysabri

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas natalizumab podawany podskórnie **nie był przedmiotem oceny** w Agencji. Natomiast kilkakrotnie oceniano **natalizumab w postaci infuzji dożyłnej**. Rekomendacje Agencji dla tej postaci zamieszczono w poniżej tabeli.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące natalizumabu w postaci infuzji dożyłnej.**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 31/2016 z dnia 02.06.2016 r.</b></p>	<p>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)”</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> 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)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>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).</p> <p>Natalizumab jest lekiem o dowiedzonej 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.</p> <p>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.</p> <p>Ekspertki 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.</p> <p>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(-).</p> <p>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.</p> <p>Dla większości porównań wykazano kosztową efektywność ocenianej terapii w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka. Należy jednak podkreślić, że obliczone wartości ICUR bazują na danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności.</p> <p>Rozszerzenie warunków refundacji na wnioskowanych warunkach generuje, w wariantcie 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 przejęcia rynku) wpływ na budżet płatnika może być większy niż obliczony w analizie.</p> <p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka (RSS) jest niewystarczający, gdyż nie zapewnia efektywności kosztowej we wszystkich wariantach oszacowań, na co zwróciła uwagę również Rada Przejrzystości.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30.05.2016 r.</b></p>	<p>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 lekiem pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), kod EAN: 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekiem pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionej propozycji dzielenia ryzyka i uważa, że powinien zostać ustalony taki instrument, który zapewni efektywność kosztową we wszystkich scenariuszach i ograniczy negatywny wpływ na budżet.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Tysabri (natalizumab) jest znanym, drogim lekiem, stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym (SM), u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią SM. W Polsce lek jest refundowany od dwóch lat i otrzymuje go obecnie około 250 chorych. Lek ma liczne, niekiedy poważne działania niepożądane, ale podawany raz w miesiącu prowadzi do redukcji klinicznych i radiologicznych objawów tej nieuleczalnej choroby. Podawanie leku ma wpływ na ograniczenie hospitalizacji oraz poprawia jakość życia, co jest ważne dla wielu chorych, bowiem umożliwia im, w dużej części, pracę zawodową. Obecny wniosek ma na celu</p>

	<p>rozszerzenie grupy pacjentów o tych, którzy dotąd nie kwalifikowali się do leczenia z uwagi na obecność przeciwciał anti-JCV oraz możliwość przedłużenia terapii powyżej 60 miesięcy.</p> <p>Dane naukowe wskazują, że lek jest nadal skuteczny u części chorych po 5 latach stosowania. Jest on refundowany w prawie wszystkich krajach europejskich.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 214/2015 z dnia 12.10.2015 r.</b></p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków GILENYA (fingolimodum) i TYSABRI (natalizumabum) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Jednocześnie RP <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> 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)” <u>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.</u> Zdaniem Rady brak jest obecnie alternatywy dla stosowania natalizumabu w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></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.</p> <p>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><b>Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 187/2013 z dnia 01.07.2013 r.</b></p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w zakresie możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu 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>Rada Przejrzystości <b>wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją</b> 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><b>Uzasadnienie:</b></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. 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 pierwszorzęutowego przy pomocy octanu glatirameru, czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2013 z dnia 07.01.2013 r.</b></p>	<p>Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając 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,</p>



	<p>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 <math>\alpha 4</math> integrzyn 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, korzyści 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. 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><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 07.01.2013 r.</b></p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”</p> <p>Rada <b>uważa za zasadne finansowanie</b> 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><b>Uzasadnienie</b></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 integrzyn <math>\alpha 4</math> 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1116,0, Natalizumab
[redacted]	[redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[Redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie** obejmuje leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [Redacted] w ramach programu lekowego. Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Jednocześnie wnioskowane wskazanie refundacyjne jest szersze niż wskazanie rejestracyjne. Uzgodniony program lekowy B.46 dotyczy populacji od 12 lat. Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Tysabri wskazany jest u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.
- **kategoria refundacyjna:** lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji;

- **grupa limitowa:** Istniejąca grupa limitowa 1116.0, Natalizumab – propozycja zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji
- **poziom odpłatności:** Bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego) – na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

#### ICD-10 G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

### Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)** – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

MS można również podzielić ze względu na ciężkość objawów:

- łagodne stwardnienie rozsiane – ok. 15-letni okres braku zaburzeń w układzie nerwowym (10-15% populacji, zwykle młode kobiety);
- złośliwe stwardnienie rozsiane – gwałtowny przebieg, w krótkim czasie prowadzący do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Występuje bardzo rzadko, może przyjmować 3 typy: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló lub rozlane Schidlera.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021



## Epidemiologia

Na świecie szacuje się populację chorych na stwardnienie rozsiane na 2,3 miliona. Dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Stopień zachorowalności zwiększa się wraz z odległością od równika, co tłumaczone jest ekspozycją na promienie słoneczne – redukcją syntezy witaminy D.

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce wynosi około 45 tysięcy, co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Szacuje się, że postać rzutowo-remisyjna występuje u około 80% chorych. Najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

## Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby, rokowanie jest trudne do określenia. Wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, z długimi okresami remisji. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

MS skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Źródło: AWA OT.4231.20.2021

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac Agencja zwróciła się do trzech ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedzi uzyskano od wszystkich ekspertów. Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii
Obecna liczba chorych w Polsce	B.46 – 1 947 przypadków	1 947	2 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	B.46 we wskazaniu RRMS – ok. 200	Ok. 200 (RRMS)	200
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	1. rok – ok. 310 osób (50% populacji Tysabri IV) 2. rok – 40 osób (50% nowych pacjentów na Tysabri) 3. rok - 40 osób (50% nowych pacjentów na Tysabri)	1. rok – 15% 2. rok – 16% 3. rok – 17% (% vs Total B46, % vs obecnie stosowany Tysabri IV = 50%)	1. rok – 300 2. rok – 450 3. rok – 600
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Uchwały Rady NFZ z lat 2015 – 2020 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/</a>	Uchwały Rady NFZ z lat 2015 – 2020 <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/</a>	-

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) – [www.ptneuro.pl](http://www.ptneuro.pl);
- European Academy of Neurology (EAN) – [www.ean.org](http://www.ean.org);
- American Academy of Neurology (AAN) – [www.aan.com](http://www.aan.com);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk);
- Association of British Neurologists (ABN) - [www.theabn.org](http://www.theabn.org);
- Pubmed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.10.2021 r. Analizie poddano również referencje wytycznych wskazane w APD wnioskodawcy. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Canadian MS Working Group, 2020 (Kanada)	<p>Wśród dostępnych do leczenia MS w Kandzie leków I rzutu znajdują się: GA, interferon <math>\beta</math>-1a, interferon <math>\beta</math>-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kładrybina, <b>natalizumab</b>, okrelizumab i alemtuzumab są zatwierdzone do stosowania w II linii leczenia, chociaż niektóre z nich mogą być również zastosowane w leczeniu I rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub o agresywnym szybko rozwijającym się przebiegu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
The National Institute for Health and Clinical Excellence, 2019 (Wlk. Brytania)	<p>W terapii RRMS zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alemtuzumab (dorośli pacjenci z aktywną RRMS),</li> <li>- interferon <math>\beta</math>-1a (pacjenci z RRMS),</li> <li>- interferon <math>\beta</math>-1b (pacjenci z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat lub pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby z ciągłymi nawrotami),</li> <li>- GA (pacjenci z RRMS),</li> <li>- kładrybina (pacjenci z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS [min. 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie]; 2. RRMS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI),</li> <li>- fumaran dimetylu (opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną RRMS [definiowaną jako obecność 2 istotnych klinicznie rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat] tylko w przypadku niestwierdzenia wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci choroby),</li> <li>- fingolimod (dorośli pacjenci z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia IFN <math>\beta</math>),</li> <li>- <b>natalizumab (pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (min. 2 nawroty w ciągu roku i min. 1 zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI),</b></li> <li>- okrelizumab (dorośli pacjenci z aktywną [aktywna postać potwierdzona objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej] rzutowo-remisyjną postacią [lub leczenie dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią choroby z cechami obrazu charakterystycznymi dla aktywności zapalnej], wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do terapii alemtuzumabem),</li> <li>- teryflunomid (dorośli pacjenci z RRMS [zdefiniowaną jako 2 istotne kliniczne rzuty w ciągu ostatnich 2 lat], w przypadku, gdy u pacjentów nie występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo remisyjna postać choroby).</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
European Academy of Neurology i European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis, 2018 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- należy rozważyć DMT u pacjentów z aktywną RRMS, definiowaną przez występowanie nawrotów i/lub aktywności choroby widoczną w obrazie MRI (siła rekomendacji: silna),</li> <li>- u pacjentów z aktywną RRMS dostępne są następujące opcje leczenia: interferon <math>\beta</math>1a, interferon <math>\beta</math>1b, peginterferon <math>\beta</math>1a, GA, teriflunomid, fumaran dimetylu, kładrybina, fingolimod, daklizumab, <b>natalizumab</b>, okrelizumab i alemtuzumab, w zależności od charakterystyki pacjentów i chorób współistniejących, nasilenia/aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa i dostępności poszczególnych opcji (siła rekomendacji: konsensus)</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p>Silna – czynniki wpływające na siłę rekomendacji obejmowały jakość danych naukowych, istotne dla pacjenta punkty końcowe i koszty stosowania;</p> <p>Słaba – zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność. Zalecenie jest wydawane z mniejszą pewnością/wyższym kosztem/ wyższym zużyciem zasobów;</p> <p>Konsensus – osiągnięty przez ekspertów poprzez zmodyfikowaną technikę grup nominalnych (ang. modified nominal group technique).</p>
American Academy of Neurology, 2018 (USA)	<p><u>W przypadku rozpoczęcia stosowania DMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-u pacjentów z MS z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B),</li> <li>-należy rozważyć stosowanie azatiopryny lub kładrybiny u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C),</li> <li>-można rozważyć leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 tyko w sytuacji, gdy jest realna szansa uzyskania korzyści z leczenia uwzględniając ryzyko wystąpienia PML (poziom C).</li> </ul>

	<p><u>W przypadku zmiany stosowanej terapii DMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-należy rozważyć zmianę terapii DMT, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi okres dla osiągnięcia pełnego efektu leczenia i gdy wystąpi co najmniej 1 nawrót choroby, wystąpią co najmniej 2 nowe ogniska stwierdzone w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B),</li> <li>-należy rozważyć zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np. interferony, azatiopryna, teryflunomid), w przypadku powtarzających się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B),</li> <li>-należy rozważyć zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B),</li> <li>- u pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B),</li> <li>- należy sprawdzać obecność przeciwciał anti-natalizumab u osób, u których wystąpią reakcje na wlew przed kolejnym podaniem leku, lub u osób, u których wzmożyła się aktywność choroby podczas stosowania natalizumabu, należy zmienić terapię u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-natalizumab, (poziom B),</li> <li>-lekarz powinien poinformować pacjenta, rozważającego przerwanie terapii natalizumabem, o istniejącym ryzyku wznowy choroby (poziom A),</li> <li>-w przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B).</li> </ul> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>Poziom A: Wymagany, wysoki poziom ufności, 100 % członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</p> <p>Poziom B: Powinien, umiarkowany poziom ufności, ≥ 80% do &lt;100% członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</p> <p>Poziom C: Może, niskie przekonanie, ≥ 50% do &lt;80% członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</p> <p>Poziom U: Brak rekomendacji, bardzo niskie przekonanie, ≥ 50% do &lt;80% % członków panelu eksperckiego przekonanych do słuszności wnioskowania</p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wysoka: wymaga 2 lub więcej badań klasy I (randomizowane, zamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne interwencji ocenianej, w reprezentatywnej populacji; przedstawiono istotne cechy wyjściowe, które są zasadniczo równoważne między leczonymi grupami lub istnieje odpowiednie statystyczne dostosowanie do różnic; w przypadku badań równoważności, które mają wykazać skuteczność jednego lub obu leków, wymagane jest określenie klinicznie znaczących różnic między porównywanymi terapiami)</li> <li>- Umiarkowana: wymaga 1 badania klasy I lub 2 lub więcej badań klasy II (RCT interwencji ocenianej w reprezentatywnej populacji lub prospektywne dopasowane, zamaskowane badanie kohortowe lub z obiektywną oceną wyniku w reprezentatywnej populacji; przedstawiono wszystkie istotne cechy wyjściowe i zasadniczo równoważne w grupach terapeutycznych lub istnieje odpowiednia korekta statystyczna dla różnic)</li> <li>- Niska: wymaga 1 badania klasy II lub 2 lub więcej badań klasy III (wszystkie inne kontrolowane badania, opis głównych zakłócających różnic między grupami leczenia, które mogą wpływać na wynik, obiektywne* lub wykonywane przez osobę, która nie jest członkiem zespołu terapeutycznego)</li> <li>- Bardzo niska: wymaga ty ko 1 badanie klasy III lub 1 lub więcej badań klasy IV (badania, które nie obejmowały pacjentów z chorobą, nie obejmowały pacjentów otrzymujących różne interwencje, miały nieokreślone lub nieakceptowane interwencje lub pomiary wyników, lub nie miały przedstawionych miar skuteczności, precyzji statystycznej lub wymierny)</li> </ul>
<p><b>Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2016 (Polska)</b></p>	<p>W przypadku rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane jest zastosowanie leczenia modyfikującego u chorych z aktywną postacią SM. Terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru (IFNβ, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid), pozostawiając leki drugiej linii (natalizumab, fingolimod, mitoksantron) dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez EMA oraz jako lek III linii przez FDA. Leki I i II rzutu cechuje odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność</p>

	<p>leczenia jest oceniana na podstawie częstości pojawiania się rzutów, postępu niepełnosprawności oraz aktywności choroby w badaniach neuroobrazowych.</p> <p><u>Leki I linii</u></p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie: interferonu <math>\beta</math>1a, interferonu <math>\beta</math>1b, pegylowanej postaci IFN <math>\beta</math>1a, GA, teryflunomidu lub fumaranu dimetylu. Dodatkowo alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.</p> <p>W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFN<math>\beta</math>1a i IFN<math>\beta</math>1b oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</p> <p><u>Leki II linii</u></p> <p>Jako leki II linii zaleca się fingolimod, <b>natalizumab</b>, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>
<p><b>Accociation of British Neurologists, 2015 (Wlk. Brytania)</b></p>	<p>U pacjentów z RRMS, u których wystąpiły co najmniej 2 nawroty choroby w ciągu 2 lat, chorobę określa się jako aktywną. U tych pacjentów należy rozważyć rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem DMT. Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od leków 1 kategorii (podział poniżej). Wydaje się prawdopodobne, że fumaran dimetylu i fingolimod wykazują wyższą skuteczność niż pozostałe leki z tej kategorii. Interferon <math>\beta</math>, teryflunomid i GA wykazują podobną skuteczność.</p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo zastosowania leczenia lekami z kategorii 1, rekomendowane jest zastosowanie leków z kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Są to opcje terapeutyczne o zbliżonej skuteczności klinicznej.</p> <p>Leki DMT podzielono na 2 kategorie: DMT podzielono na dwie kategorie:</p> <p>Kategoria 1. <u>Leki o umiarkowanej skuteczności</u> (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%): interferony <math>\beta</math> (włącznie z formą pegylowaną), GA, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz fingolimod.</p> <p>Kategoria 2. <u>Leki o wysokiej skuteczności</u> (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%): alemtuzumab, <b>natalizumab</b>.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p>

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania natalizumabu we wnioskowanym wskazaniu, jednak w żadnym z dokumentów nie ma odniesienia do stosowania natalizumabu w postaci podskórnej, wskazuje się jedynie na substancję czynną.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek stosujących)	Natalizumab iv (32%) Fingolimod (42%) Ocrelizumab (21%) Mavenclad (5%) Alemtuzumab (1%)	Tysabri IV (32%) Gilenya (41%) Ocrevus (21%) Mavenclad (5%) Lemtrada (1%)	Tysabri iv (30%) Gilenya (40%) Ocrelizumab (24%) Mavenclad (5%) Lemtrada (1%)
Technologia najtańsza	[nie wskazano]	Tysabri IV	Gilenya
Technologia najskuteczniejsza	Natalizumab iv	Tysabri IV	Tysabri iv Ocrelizumab
Technologia, która zostanie zastąpiona	Tysabri iv	Tysabri iv	Tysabri iv

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), obecnie w leczeniu stwardnienia rozсіяnego finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące leki modyfikujące przebieg choroby:

- w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozсіяnego [redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35):
  - w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego [redacted]: natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina;
  - w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego [redacted]: natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab oraz kladrybina.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
<b>Program lekowy B.46. Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)</b>						
<b>Grupa limitowa - 1160.0, Alemtuzumab</b>						
Lemtrada, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	30038,04	31539,94	31539,94	bezpłatny
<b>Grupa limitowa - 1200.0, Kladrybina</b>						
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9876,60	10370,43	10370,43	bezpłatny
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	39506,40	41481,72	41481,72	bezpłatny
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	59259,60	62222,58	62222,58	bezpłatny
<b>Grupa limitowa - 1105.0, Fingolimod</b>						
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	6789,42	7128,89	7128,89	bezpłatny
<b>Grupa limitowa - 1116.0, Natalizumab</b>						
Tysabri, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6156,00	6463,80	6463,80	bezpłatny
<b>Grupa limitowa - 1201.0, Okrelizumab</b>						
Ocrevus, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	22499,64	23624,62	23624,62	bezpłatny

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
natalizumab w postaci dożylniej (natalizumab iv)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uwzględnienie komparatora w wytycznych postępowania klinicznego;</li> <li>• sposób finansowania w Polsce;</li> <li>• aktualna praktyka kliniczna, finansowana ze środków publicznych.</li> </ul>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej, co potwierdzają wytyczne i opinie ekspertów klinicznych</p> <p>Dokonując wyboru komparatora podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi określone w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji („analizę kliniczną [...] w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych”) oraz zawarte w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań („porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi”)</p>

Jako komparator wnioskodawca wybrał natalizumab podawany dożylnie. Jest to lek aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.46. Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną – tj. jako komparator wnioskodawca wybrał interwencję, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (całkowicie lub częściowo). Wnioskodawca zachował spójność w doborze komparatora w poszczególnych analizach.



## 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 klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tysabri (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED]

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, [REDACTED]	Badania, w których natalizumab SC podawano w leczeniu innych wskazań/ chorób niż RRMS, Badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach	Brak uwag
Interwencja	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie);	Badania, w których natalizumab SC podawano w skojarzeniu z inną terapią	Brak uwag
Komparatory	Podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie)	Nie określono	Brak uwag
Punkty końcowe	Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa natalizumabu	Nie określono	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>o badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);</li> <li>o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> <li>o badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,</li> <li>o badania przeprowadzone na ludziach.</li> </ul>	Badania oceniające: <ul style="list-style-type: none"> <li>o efektywność kosztową,</li> <li>o wyłącznie profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny</li> </ul> Badania z zastosowaniem modeli zwierzęcych	Brak uwag

Kryteria włączenia opracowań wtórnych zamieszczono w rozdziale 2.4 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 13.04.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.09.2021 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 2 badania RCT:

- 1 badanie RCT II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie **REFINE**,
- 1 badanie RCT I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nie leczonych natalizumabem – badanie **DELIVER**;

oraz dodatkowo:

- 2 badania nieopublikowane opisane w 5 referencjach: NCT02142192, NCT03689972 – badania nie zawierały wyników dot. skuteczności lub bezpieczeństwa Tysabri
- opracowania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (włączano również raporty dotyczące natalizumabu stosowanego w formie IV): ChPL Tysabri, Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla natalizumabu, zalecenia i rekomendacje wydane przez EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [Zalecenia EMA], komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanego ze stosowaniem natalizumabu, wydany przez FDA [FDA 2018], dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zbierane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [FDA FAERS 2020], raporty o zdarzeniach niepożądanych opublikowane na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [LAREB 2021], informacje dla pracowników służby zdrowia, dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu w kontekście ryzyka wystąpienia PML opublikowane na stronie *Health Canada* [Health Canada 2010], informacje dotyczące aktualizacji środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem [URPL 2016] oraz odniesienia do zaleceń EMA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu [Zalecenia EMA PRAC], opublikowane na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB).

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono

, w którym przedstawiono wyniki z badań REFINE i DELIVER a także korzyści płynące z podania leków w formie podskórnej w porównaniu do formy dożylniej.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>REFINE</b> (Troiano 2021)  <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II faza;</li> <li>• wieloośrodkowe (64);</li> <li>• randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych;</li> <li>• podwójnie zaślepienie;</li> <li>• typ hipotezy - brak informacji;</li> <li>• okres obserwacji: 72 tygodnie, w tym <u>60 tygodni</u> okresu randomizowanej, zaślepionej fazy badania oraz <u>12 tygodni</u> okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.</li> <li>• interwencje: Grupa badania: natalizumab SC 300 mg co 4 tygodnie Grupa kontrolna: natalizumab IV 300 mg co 4 tygodnie Pacjenci mogli otrzymać leczenie doraźne dużymi dawkami kortykosteroidów lub natalizumab (bez zamaskowania), według uznania badacza, jeśli wystąpił</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z RRMS w wieku 18-55 lat;</li> <li>• pacjenci bez nawrotu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 11 dawek natalizumabu w czasie 12 miesięcy przed randomizacją, którzy nie pominęli żadnej dawki leku w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• pacjenci, u których w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania natalizumabu wystąpiły: co najmniej 2 udokumentowane nawroty choroby lub 1 nawrót i co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem widoczna w obrazie MRI, niezwiązana z nawrotem;</li> <li>• stosowanie skutecznej metody antykoncepcji;</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: 45 Grupa kontrolna: 54	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany);</li> <li>• Odsetek pacjentów z nawrotem w 60. tygodniu badania;</li> <li>• Odsetek pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem stopnia niepełnosprawności;</li> <li>• Odsetek pacjentów, którzy spełniali kryteria kwalifikujące do leczenia ratunkowego*</li> </ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> <li>• Immunogenność;</li> <li>• Profil farmakokinetyczny;</li> </ul>

	którykolwiek z kryteriów do rozpoczęcia leczenia ratunkowego.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil farmakodynamiczny</li> </ul>
<b>DELIVER</b> (Plavina 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I faza;</li> <li>• otwarte;</li> <li>• wielośrodkowe (10);</li> <li>• randomizowane, przeprowadzone w układzie grup równoległych</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji;</li> <li>• okres obserwacji: w przypadku RRMS – 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza PK i PD] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie)</li> <li>• interwencje: Grupa badana: natalizumab SC 300 mg co 4 tyg. Grupa kontrolna: natalizumab IV 300 mg co 4 tyg.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18-65 lat z zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, ze stopniem niepełnosprawności ocenionym w skali EDSS na odpowiednio 2,5-6,5 lub 0,0-6,5;</li> <li>• pacjenci z wskaźnikiem masy ciała pomiędzy 18 a 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• pacjenci nieleczeni wcześniej natalizumabem;</li> <li>• pacjenci, u których w obrazie MRI widoczne zmiany charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: 12 Grupa kontrolna: 12</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil farmakokinetyczny</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profil farmakodynamiczny;</li> <li>• Skuteczność kliniczna (stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS oraz MSFC, nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów, obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT, zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS.)</li> <li>• Profil bezpieczeństwa;</li> <li>• Immunogenność</li> </ul>
<p><u>Skróty:</u> EDSS – (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>), skala niewydolności [niepełnosprawność] ruchowej; IV – (ang. <i>intravenous</i>), dożylnie; MSFC – (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym; RRMS – (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>) rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SC – (ang. <i>subcutaneous</i>), podskórnie; SD – odchylenie standardowe; SDMT – (ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>), test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych; SPMS – (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>), wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; VAS – (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT – (ang. <i>Visual Function Test</i>), test funkcji wzorkowych.</p> <p>*Kryteria dotyczące zmian w obrazie MRI, kwalifikujące do rozpoczęcia leczenia ratunkowego: 1) wystąpienie jednej nowej zmiany po wzmocnieniu gadolinem o objętości &gt;0,8 cm<sup>3</sup> lub ≥2 zmian po wzmocnieniu gadolinem o dowolnej wielkości; 2) wystąpienie jednej nowej lub powiększającej się zmiany w obrazach T2 o objętości &gt; 0,8 cm<sup>3</sup> lub ≥2 nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 dowolnego rozmiaru w porównaniu z poprzednim skanem wykonanym w ramach tego badania</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.6 AKL wnioskodawcy. Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy zamieszczono w rozdziale 15.8 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań RCT przy wykorzystaniu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocenę zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania REFINE

Kategoria	REFINE		DELIVER	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji	Niskie ryzyko	Randomizacja prosta w stosunku 1:1, wygenerowana za pomocą systemu głosowego
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji	Niskie ryzyko	Randomizacja centralna.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte



Kategoria	REFINE		DELIVER	
	Decyzja	Komentarz	Decyzja	Komentarz
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niejasne ryzyko	Pacjenci i badacze nie znali stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy administracji leku	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko	Przedstawiono informację o liczbie pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz o przyczynach nieukończenia badania.	Niskie ryzyko	Przedstawiono liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup, jak i podano powody utraty/wykluczenia z badania
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niejasne ryzyko	Brak danych	Niejasne ryzyko	Brak danych
<b>Inne źródła błędu systematycznego</b>	Niejasne ryzyko	-	Niejasne ryzyko	-

Podsumowując, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w obu badaniach można uznać za niejasne.

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

##### Ograniczenia badania REFINE (rozdział 11 w AKL wnioskodawcy):

- „nie przedstawiono informacji o zastosowanej metodzie randomizacji jak również sposobu utajnienia jej kodu,”
- „pacjenci i badacze byli zamaskowani jedynie w zakresie stosowanej dawki i częstości podawania natalizumabu, ale nie byli zaślepieni pod względem formy podawania leku, jednak wydaje się, że w przypadku, gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały aktywne leczenie za pomocą tej samej substancji, jedynie różniące się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,”
- „brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie rocznego wskaźnika rzutów i zmiany wyniku w skali EDSS, ze względu na brak przedstawienia w publikacji referencyjnej danych dotyczących miar rozrzutu dla tego punktu końcowego.”

##### Ograniczenia badania DELIVER (rozdział 11 w AKL wnioskodawcy):

- „brak zamaskowania – badanie otwarte, jednak wydaje się, że w przypadku, gdy obydwie analizowane grupy otrzymywały tą samą substancję aktywną, jedynie różniąc się formą administracji leku, wpływ wiedzy pacjenta i personelu w tym zakresie na uzyskiwane wyniki jest marginalny,”
- „badanie przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych,”
- „brak informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*,”
- „bardzo małe liczebności analizowanych grup pacjentów (po 12 chorych),”
- „stosunkowo krótki okres leczenia i obserwacji – 32 tygodnie,”
- „pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:
  - w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
  - w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
  - w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylną 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,
  - w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
  - w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),

- w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2),”
- „nie przedstawiono żadnych danych liczbowych z zakresu częstości występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawiono jedynie informację o braku różnic pomiędzy analizowanymi grupami).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Różnice w kryteriach włączenia pomiędzy badaniami DELIVER i REFINE a kryteriami włączenia do programu lekowego (szczegóły w rozdziale 4.3 niniejszej AWA).
- W włączonych badaniach nie przeprowadzono oceny jakości życia

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 11 w AKL wnioskodawcy):**

- „wnioskowanie o skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie stosowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS opiera się jedynie na wynikach 2 badań RCT (jednego fazy I oraz jednego fazy II),”

- „nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu, co najprawdopodobniej wynika z faktu, że natalizumab podawany podskórnie został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (tj. 26.03.2021 roku), w związku z czym brak jest jeszcze danych z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej,”
- „nie zidentyfikowano żadnych badań (opracowań) wtórnych dotyczących zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu,”
- „brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników dwóch zidentyfikowanych badań RCT, ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami (m.in. w zakresie metodyki badania, charakterystyki pacjentów, okresu obserwacji).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Populacja we włączonych badaniach nie obejmuje pacjentów w wieku od 12 do 17 rż włącznie, natomiast program lekowy przewiduje leczenie pacjentów od 12 rż.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

#### **POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LE CZONYCH NATALIZUMABEM**

- **Skuteczność kliniczna**

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona we wszystkich sześciu grupach (w tym grupie badanej stosującej natalizumab SC w dawce 300 mg co 4 tyg. i grupie kontrolnej stosującej natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tyg.). Co istotne w czasie trwania badania komisja ekspertów zarekomendowała przerwanie leczenia natalizumabem podawanym w schemacie co 12 tyg. (N=191) ze względu na widoczny wzrost aktywności choroby u pacjentów. U żadnego z pacjentów przed rozpoczęciem badania nie obserwowano występowania zmian po wzmocnieniu gadolinem, a wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej leczenie natalizumabem IV przez co najmniej 12 miesięcy. Populacja chorych, w której oceniano bezpieczeństwo terapii oraz parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne obejmowała 289 pacjentów, a populacja mITT – 277

chorych. Z populacji mITT wykluczono 11 chorych (3,8%) ze względu na nieprawidłowy przydział leczenia, a u jednego dodatkowego pacjenta rozpoznano PML. Wszystkie planowane w badaniu dawki natalizumabu (15 dawek) otrzymało  $\geq 76\%$  pacjentów z obu analizowanych grup.

Okres leczenia i obserwacji dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej wynosił 60 tygodni.

### **Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI**

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI definiowana jako suma liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, nie związanych ze wzmocnieniem gadolinem w obrazach ważonych T1.

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem łącznej liczby unikalnych zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=44	Natalizumab IV N=52	MD [95%CI]*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI – średnia (SD)	0,02 (0,151)	0,23 (1,262)	-0,21 [-0,59; 0,17] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy.

W badaniu wykazano, że w 60. tygodniu obserwacji łączna liczba unikalnych aktywnych zmian chorobowych w obrazie MRI w grupie leczonej natalizumabem SC (0,02) była porównywalna względem liczby zmian odnotowanych w grupie stosującej natalizumab IV (0,23) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki analizy *post-hoc* skorygowanej o wyjściową objętość zmian w obrazie T2 wykazały, że w okresie leczenia wynoszącym 60 tygodni oszacowana średnia liczba łącznych unikalnych, aktywnych zmian wynosiła 0,035 [95% CI: 0,002; 0,567] w grupie badanej oraz 0,209 [95% CI: 0,032; 1,372] w grupie kontrolnej (OR=0,167; 95% CI: 0,004; 6,324; p=0,3348). Różnica nie była istotna statystycznie.

**Tabela 15. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; łączna liczba unikalnych, aktywnych zmian w obrazie MRI; badanie REFINE - analiza *post-hoc*.**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=44	Natalizumab IV N=52	OR [95%CI]; p*
Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI – analiza <i>post-hoc</i> ; średnia [95% CI]	0,035 [0,002; 0,567]	0,209 [0,032; 1,372]	0,167 [0,004; 6,324] p=0,3348

\*Wartości podane w publikacji referencyjnej.

Po upływie 60 tygodni leczenia, u jednego pacjenta z grupy badanej oraz 4 chorych z grupy kontrolnej wykazano  $\geq 1$  łączną unikalną, aktywną zmianę względem stanu początkowego. Odsetek pacjentów z jakąkolwiek ww. zmianą wyniósł 0,023 (95% CI: 0,003; 0,170) w grupie badanej otrzymującej natalizumab drogą podskórną oraz 0,073 (95% CI: 0,024; 0,220) w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie; OR=0,320; 95% CI: 0,033; 3,056; p=0,3223.

### **Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI.**

Kryteria opisano w Tab. 12.

**Tabela 16. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem odsetka pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI, populacja mITT, badanie REFINE**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=53	Peto OR [95%CI]*
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI – n*(%)	0* (0%)	1* (2%)	0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie konieczności kwalifikacji do leczenia ratunkowego ze względu na występujące zmiany w obrazie MRI.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów spełniających kryteria do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek względów w randomizowanej fazie badania.

**Tabela 17. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego z jakichkolwiek przyczyn w czasie randomizowanej fazy badania; badanie REFINE**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=53	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny, n (%)	7 (15,6%)	9 (17,0%)	RR=0,92 [0,38; 2,19]; p>0,05
- z powodu nawrotu, n (%)	4 (8,9%)	4 (7,5%)	RR=1,18 [0,34; 4,09]; p>0,05
- z powodu nowych zmian Gd+, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,16 [0,003; 8,04]; p>0,05
- z powodu nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazie T2, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
- z powodu potwierdzenia pogorszenia stopnia niepełnosprawności, n (%)	3 (6,7%)	5 (9,4%)	RR=0,71 [0,19; 2,53]; p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między natalizumabem podawanym podskórnie oraz dożylnie w zakresie ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w czasie randomizowanej fazy badania, niezależnie od przyczyny (15,6% vs 17,0%; RR=0,92; 95% CI: 0,38; 2,19; p>0,05) oraz powodu:

- nawrotu choroby (8,9% vs 7,5%; RR=1,18; 95% CI: 0,34; 4,09; p>0,05),
- nowych zmian Gd+ (0,0% vs 1,9%; Peto OR=0,16; 95% CI: 0,003; 8,04; p>0,05),
- potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (6,7% vs 9,4%; RR=0,71; 95% CI: 0,19; 2,53; p>0,05).

### **Roczny wskaźnik rzutów**

Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany) obliczono jako stosunek całkowitej liczby nawrotów w danej grupie do całkowitego czasu trwania randomizowanej fazy badania. Wskaźnik został pomnożony przez 365,25. Wskaźnik ten wyniósł w grupie leczonej natalizumabem podawanym podskórnie 0,08, natomiast w grupie leczonej natalizumabem podawanym dożylnie 0,07. Ze względu na brak przedstawienia w publikacjach referencyjnych danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości ARR, nie było możliwości przeprowadzania analizy statystycznej tych wyników.

**Tabela 18. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem rocznego wskaźnika rzutów, populacja mITT, badanie REFINE**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=44	Natalizumab IV N=52
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	0,08	0,07

### **Nawrót choroby**

W 60 tygodniu trwania badania, odsetek pacjentów z nawrotem choroby definiowanym zgodnie z protokołem wynosił 9,1% w grupie badanej oraz 7,8% w grupie kontrolnej.

**Tabela 19. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV pod względem skumulowanego odsetka pacjentów z nawrotem choroby, populacja mITT, badanie REFINE.**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=53	RR [95%CI]*
Skumulowany odsetek pacjentów z nawrotem choroby w 60 tygodniu terapii – n*(%)	4* (9,1%)	4* (7,8%)	1,18 [0,34; 4,09] p>0,05

\*obliczono przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; w referencjach nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych, zatem założono, że liczebności te są zgodne z uwzględnionymi do oceny ARR.

W zakresie ryzyka nawrotu choroby nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej, w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

### **Pogorszenie stopnia niepełnosprawności**

Pogorszenie stopnia niepełnosprawności w 60. tygodniu badania potwierdzono u 4,8% chorych w grupie badanej oraz 5,9% pacjentów z grupy kontrolnej.

**Tabela 20. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których potwierdzono pogorszenie niepełnosprawności; populacja mITT, badanie REFINE.**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=53	RR [95%CI]; p*
Szacowany odsetek pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności w 60 tygodniu terapii, n (%)	2* (4,8%)	3* (5,9%)	0,78 [0,16; 3,77]; p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; w referencji nie podano liczby pacjentów uwzględnionych w analizie danych, zatem założono, że liczebności te są zgodne z uwzględnionymi do oceny ARR.

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a natalizumabem podawanym dożylnie w zakresie ryzyka wystąpienia potwierzonego pogorszenia niepełnosprawności w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Średnia zmiana punktacji w skali EDSS oceniającej nasilenie stopnia niesprawności w 60. tygodniu badania względem wartości początkowych wynosiła -0,04 oraz -0,16, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej.

**Tabela 21. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; średnia zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS względem wartości początkowych; badanie REFINE.**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=53	MD [95%CI]
Zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS; średnia	-0,04	-0,16	-

Ze względu na brak danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości zmian względem stanu wyjściowego oszacowanie różnicy średnich zmian między grupami nie było możliwe.

#### • Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego

W zakresie oceny profilu farmakokinetycznego określano stężenie natalizumabu w surowicy, natomiast w zakresie oceny profilu farmakodynamicznego analizowano nasycenie receptora integryny  $\alpha 4$ .

U pacjentów stosujących natalizumab podskórnie w dawce 300 mg co 4 tyg. oraz pacjentów leczonych natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tyg., stężenie leku w surowicy było porównywalne do wartości wyjściowych przez cały okres fazy badania z randomizacją ze średnimi wartościami w zakresie od 31,0 do 43,7  $\mu\text{g/ml}$  (nie obserwowano różnic w stężeniach minimalnych w surowicy między grupami). Na początku badania średnie poziomy wysycenia integryny  $\alpha 4$  przed podaniem leku wynosiły 78,2–81,8% we wszystkich grupach. Średnie minimalne poziomy wysycenia  $\alpha 4$ -integryny pozostawały zbliżone do wartości wyjściowych przez cały okres randomizacji w ramionach stosujących natalizumab co 4 tyg., z wartościami w zakresie od 76,8% do 83,1% (brak istotnych różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV). Mediana ekspresji CD49d była porównywalna z wartościami wyjściowymi w grupie badanej i kontrolnej.

**Tabela 22. Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego dla natalizumabu stosowanego podskórnie (SC) i dożylnie (IV), badanie REFINE**

Stosowany schemat podawania natalizumabu	Parametr	Wartość	Różnice pomiędzy grupami
Natalizumab 300 mg, co 4 tyg. IV oraz natalizumab 300 mg, co 4 tyg. SC	Stężenie leku w surowicy	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie wartości w zakresie 31,0 do 43,7 $\mu\text{g/ml}$	Brak różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tyg.	Poziomy wysycenia integryny $\alpha 4$ przed podaniem leku	Przez cały okres fazy randomizowanej średnie minimalne poziomy: 76,8% do 83,1%	Brak istotnych różnic
Grupy stosujące natalizumab co 4 tyg.	Mediana ekspresji CD49d	bd	Porównywalne wartości

## POPULACJA PACJENTÓW WCEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM

#### • Skuteczność kliniczna

Pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, m.in.:



- w grupie stosującej natalizumab SC średnia wieku była nieco niższa niż w grupie stosującej formę dożylną (40,6 vs 48,1 lat),
- w grupie stosującej natalizumab SC było mniej kobiet niż w grupie stosującej formę dożylną (58% vs 82%),
- w grupie stosującej natalizumab SC 83% pacjentów stosowało wcześniej inne leczenie stwardnienia rozsianego, podczas gdy w grupie stosującej natalizumab w formie dożylnej 100% pacjentów przyjmowało wcześniej inne leczenie,
- w grupie stosującej natalizumab SC liczba nawrotów choroby w ostatnich 3 latach była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,6),
- w grupie stosującej natalizumab SC czas od ostatniego nawrotu choroby był dwukrotnie krótszy niż w grupie stosującej formę dożylną (14,7 vs 27,9 miesięcy),
- w grupie stosującej natalizumab SC wyjściowa średnia liczna zmian po wzmocnieniu gadolinem była większa niż w grupie stosującej formę dożylną (2,1 vs 1,2).

Okres obserwacji w badaniu w przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS wynosił 32 tygodnie.

Interpretując poniżej przedstawione wyniki należy mieć na uwadze, że badanie DELIVER nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem zarówno skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, farmakodynamicznego oraz farmakokinetycznego pomiędzy analizowanymi grupami.

### **Stopień niepełnosprawności**

Stopień niepełnosprawności w badaniu DELIVER oceniano za pomocą skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. *Expanded Disability Status Scale*) i skali oceny stanu funkcjonalnego MSCF (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*).

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest 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. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. MSFC jest skalą 3-stopniową, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych.

**Tabela 23. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, stopień niepełnosprawności; badanie DELIVER.**

Punkt końcowy		Natalizumab SC N=9	Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD)	Wyjściowo	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)	-0,80 [-2,11; 0,51]
	Po 32 tygodniach	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	<b>-1,50 [-2,61; -0,39]</b> <b>p&lt;0,05</b>
	Zmiana względem wartości wyjściowych*	-0,6 [95% CI: -1,72; 0,52], SE=0,57, SD=1,71	0,1 [95% CI -1,17; 1,37], SE=0,54, SD=1,71	-0,7 [-2,24; 0,84]
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD)	Wyjściowo	0,5 (0,4)	0,4 (0,4)	0,10 [-0,26; 0,46] p>0,05
	Po 32 tygodniach	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,10 [-0,36; 0,56] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Stopień niepełnosprawności oraz stan funkcjonalny oceniany za pomocą skal odpowiednio EDSS i MSFC utrzymywał się na stabilnym poziomie w obu grupach w okresie od wizyty początkowej do 32. tyg. badania.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stanu funkcjonalnego pacjentów, ocenianego za pomocą skali MSFC po 32 tygodniach badania.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab SC, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie. Obserwowana różnica nie wynika z progresji niepełnosprawności, ale z redukcji wyniku w skali EDSS w grupie badanej, stosującej natalizumab SC; ponadto pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV już na początku badania wykazywali pod względem klinicznym liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie - uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

### **Roczny wskaźnik rzutów**

Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów w analizowanych grupach po 32 tygodniach terapii był niski i wyniósł 0,38 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab SC i 0,00 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab IV.

### **Ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia**

Tabela 24. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; badanie DELIVER.

Punkt końcowy		Natalizumab SC N=9	Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT; średnia (SD)	Wyjściowo	47,0 (12,3)	45,3 (10,8)	1,70 [-8,68; 12,08] p>0,05
	Po 32 tygodniach	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	6,20 [-1,62; 14,02] p>0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 2,5%; średnia (SD)	Wyjściowo	34,6 (7,5)	28,0 (12,7)	6,6 [-2,92; 16,12] p>0,05
	Po 32 tygodniach	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	9,50 [-0,54; 19,54] p>0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 1,25%; średnia (SD)	Wyjściowo	24,9 (10,5)	19,3 (14,4)	5,60 [-5,85; 17,05] p>0,05
	Po 32 tygodniach	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	8,40 [-1,59; 18,39] p>0,05
Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS; średnia (SD)	Wyjściowo	64,4 (23,4)	68,1 (24,9)	-3,70 [-25,50; 18,10] p>0,05
	Po 32 tygodniach	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	8,30 [-4,02; 20,62] p>0,05

SDMT – (ang. *Symbol Digit Modalities Test*), test do oceny zaburzeń funkcji poznawczych, wyższy wynik oznacza lepszą zdolności poznawcze; VAS – (ang. *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy; VFT – (ang. *Visual Function Test*), test funkcji wzorkowych; \*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie u pacjentów z RRMS natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:

- funkcji poznawczych ocenianych w skali SDMT,
- zaburzeń widzenia ocenianych w skali VFT,
- ogólnego samopoczucia pacjentów (ocena w skali VAS),

po 32 tygodniach badania.

Interpretując powyższe wyniki należy jednak mieć na uwadze bardzo małą liczebność analizowanych grup pacjentów oraz występujące różnice pomiędzy pacjentami zarówno w obrębie danej grupy jak i pomiędzy analizowanymi grupami.

### **Zmiany w obrazie MRI**

Tabela 25. Skuteczność kliniczna natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zmiany w obrazie MRI; badanie DELIVER.

Punkt końcowy		Natalizumab SC N=9	Natalizumab IV N=10	MD [95%CI]*
Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem; średnia (SD)	Wyjściowo	2,1 (3,9)	1,2 (2,3)	0,9 [-1,94; 3,74] p>0,05
	Po 32 tygodniach	0	0	-
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tyg. względem wartości wyjściowych; średnia (SD)		0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,45; 0,45] p>0,05

\*obliczone przez Autorów niniejszego opracowania na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych. Należy zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup, po rozpoczęciu leczenia natalizumabem nie odnotowano występowania w obrazie MRI nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

- **Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego**

### **Profil farmakokinetyczny**

Tabela 26. Profil farmakokinetyczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV (pojedyncza dawka natalizumabu), badanie DELIVER.

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=9 Średnia (SD)	Natalizumab IV N=10 Średnia (SD)
$C_{max}$ [µg/ml]	35,4 (8,6)	107,1 (28,5)
$T_{max}$ [godziny]; [zakres]	150,6 (42,6) [94,0, 192,0]	8,1 (8,0) [0,0, 23,0]
$AUC_{0-\infty}$ [mg x hr/mL]	19,3 (8,5)	33,8 (12,0)
$AUC_{0-1344}$ [mg x hr/mL]	18,8 (7,5)	33,5 (11,7)
$V_z$ [l]	3,7 (1,8)	1,9 (1,0)
CL [ml/h]	0,018 (0,007)	0,010 (0,003)
$V_{ss}$ [l]	NA	3,1 (0,7)
F [%]	57,1 (25,4)	100
Okres półtrwania [dni]	6,4 (3,9)	5,9 (2,8)

$C_{max}$  - średnie maksymalne stężenie natalizumabu w surowicy;  $T_{max}$  - czas do uzyskania maksymalnego stężenia natalizumabu w surowicy;  $AUC_{0-\infty}$  - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od czasu od zero do nieskończoności;  $AUC_{0-1344}$  - obszar pod krzywą stężenia natalizumabu w surowicy w czasie od zero do 1344 godzin;  $V_z$  - pozorną objętość dystrybucji; CL - pozorny klirens;  $V_{ss}$  - pozorną objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym; F - względna biodostępność; NA - nie dotyczy.

W przypadku podania natalizumabu (pojedyncza dawka leku) w formie infuzji dożyłnej stężenie natalizumabu w surowicy wykazywało typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania podskórnego, natalizumab był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni. Analiza profili średnich stężeń w surowicy po podaniu pierwszej dawki natalizumabu sugeruje, że faza eliminacji jest porównywalna pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym analizowanej interwencji. Biodostępność natalizumabu SC wynosiła średnio 57,1%, podczas gdy w przypadku infuzji dożylnych biodostępność wyniosła 100%. Okres półtrwania natalizumabu w przypadku obu form administracji leku był zbliżony. Średnia ekspozycja ( $AUC_{0-\infty}$ ) w przypadku podania natalizumabu w formie podskórnej (19,3 mg x hr/mL) wynosiła 57% ekspozycji obserwowanej w przypadku podania dożylnego (33,8 mg x hr/mL).

### **Profil farmakodynamiczny**

Tabela 27. Profil farmakodynamiczny natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, badanie DELIVER.

Punkt końcowy		Natalizumab SC N=9 Średnia (SD)	Natalizumab IV N=10 Średnia (SD)
Nasycenie receptora integriny $\alpha 4$	Po pierwszej dawce – $R_{max}$ [% związania]	99 (2)	101 (2)
	Po pierwszej dawce – $TR_{max}$ [godziny]	210 (239)	77 (153)
	W 12 tygodniu* [% związania]	85 (9)	74 (24)
	W 32 tygodniu* [% związania]	90 (4)	92 (5)
Liczba limfocytów	Najwyższa obserwowana liczba (punkt szczytowy) po pierwszej dawce [ $10^9$ komórek/L]	3,0 (0,4)	3,5 (0,8)
	Czas do wystąpienia punktu szczytowego [dni]	22 (13)	27 (15)
	W 12 tygodniu* [ $10^9$ komórek/L]	2,9 (0,6)	2,9 (1,0)
	W 32 tygodniu* [ $10^9$ komórek/L]	3,1 (0,7)	3,6 (1,0)
	Nadir po pierwszej dawce [ng/ml]	206 (46)	210 (66)



Punkt końcowy		Natalizumab SC N=9 Średnia (SD)	Natalizumab IV N=10 Średnia (SD)
Stężenie rozpuszczalnej cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (sVCAM).	Czas do uzyskania nadiru po pierwszej dawce [dni]	13 (7)	8 (5)
	W 12 tygodniu* [ng/ml]	286 (58)	286 (108)
	W 32 tygodniu*[ng/ml]	230 (47)	228 (70)

\*próbki do badania pobierano bezpośrednio przed podaniem natalizumabu we wskazanym tygodniu; Rmax-obszerny szczytowy punkt nasycenia; TRmax-czas do wystąpienia szczytowego punktu nasycenia;

Przeprowadzona analiza profili farmakodynamicznych natalizumabu podawanego w formie podskórnej i dożylniej wykazała porównywalne wyniki w zakresie większości analizowanych parametrów. Nasycenie receptora integryny  $\alpha 4$  następowało szybko (ponad 80% przypadków po 4 godzinach od podania dawki). Również w przypadku liczby limfocytów obserwowano podobne zmiany pomiędzy analizowanymi interwencjami. Po pierwszej dawce natalizumabu liczba limfocytów wzrastała, uzyskując punkt szczytowy w czasie pierwszych dwóch tygodni od podania leku. Z kolei średnie stężenie sVCAM w surowicy zmniejszyło się względem okresu sprzed leczenia, osiągając najniższy poziom w ciągu około 2 tygodni od podania leku.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECONYCH NATALIZUMABEM

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa, która obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane o umiarkowanym lub poważnym nasileniu, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu lub przerwania leczenia; populacja bezpieczeństwa; badanie REFINE.

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45, n (%)	Natalizumab IV N=54, n (%)	RR [95%CI]* Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych)	31 (68,89)	40 (74,07)	0,93 [0,71; 1,19] p>0,05
Zdarzenia niepożądane ogółem	37 (82,2)	48 (88,9)	0,93 [0,76; 1,09] p>0,05
Ciężkie (ang. <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	4 (8,9)	7 (13,0)	0,69 [0,22; 2,05] p>0,05
Zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (ang. <i>severe</i> )	3 (6,7)	4 (7,4)	0,90 [0,23; 3,42] p>0,05
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	20 (44,4)	16 (29,6)	1,50 [0,89; 2,54] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	5 (11,1)	3 (5,6)	2,00 [0,56; 7,27] p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z udziału w badaniu	3 (6,7)	2 (3,7)	1,80 [0,37; 8,73] p>0,05

\*Obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane definiowano jako te wymagające hospitalizacji lub przedłużenia trwającej już hospitalizacji, które mogą powodować istotną niepełnosprawność, skutkować zgonem/ zwiększać ryzyko zgonu lub wynikać z wrodzonych zaburzeń.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych (p>0,05) statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych),
- zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym lub poważnym nasileniu,
- zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z udziału w badaniu,



Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]*/RR [95%CI]* Wartość p*
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zaparcia	1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Gorączka	1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Zapalenie zatok	0 (0)	2 (3,70)	Peto OR=0,157 [0,022; 1,134] p>0,05
Parestezje	1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Rwa kulszowa	1 (2,22)	1 (1,85)	1,20 [0,13; 11,29] p>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	1 (2,22)	2 (3,70)	0,60 [0,08; 4,44] p>0,05
Niedociśnienie	1 (2,22)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31] p>0,05

\*Obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni, z wyjątkiem istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większego ryzyka wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (parametr NNH wyniósł 5 [95%CI: 3; 27], podczas stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie odnotowano przypadków uogólnionego świądu, wysypki, uogólnionej wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, rumienia i krwika w miejscu podania leku.

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem obserwowano u 44,4% pacjentów w grupie badanej oraz 29,6% chorych w grupie kontrolnej.

**Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV; odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, w tym te które raportowano u >2 pacjentów w którejkolwiek z grup; populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE.**

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45, n (%)	Natalizumab IV N=54, n (%)	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Ból stawów	1 (2,2)	2 (3,7)	RR=0,60 [0,08; 4,44]; p>0,05
Zmęczenie	0 (0)	3 (5,6)	Peto OR=0,15 [0,02; 1,53]; p>0,05

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45, n (%)	Natalizumab IV N=54, n (%)	RR/ Peto OR [95%CI]; p*
Ból głowy	3 (6,7)	2 (3,7)	RR=1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	1 (2,2)	0 (0)	Peto OR=9,03 [0,18; 462,31]; p>0,05
Nawrót choroby <sup>^</sup>	4 (8,9)	0 (0)	<b>Peto OR=9,67 [1,31; 71,41]; p&lt;0,05 NNH=11 [4; 53]</b>
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	3 (6,7)	2 (3,7)	RR=1,80 [0,37; 8,73]; p>0,05
Infekcja dróg moczowych	1 (2,2)	3 (5,6)	RR=0,40 [0,06; 2,68]; p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ocenie bezpieczeństwa, prawdopodobnie były to zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności.

Między grupami otrzymującymi natalizumab drogą podskórną lub dożylną nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak: ból stawów, zmęczenie, ból głowy, ból w miejscu iniekcji, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje dróg moczowych w okresie 60 tygodni leczenia.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie otrzymującej natalizumab drogą podskórną w porównaniu do natalizumabu podawanego drogą dożylną. Parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że u 1 na 11 pacjentów leczonych natalizumabem w formie podskórnej zamiast natalizumabem w formie dożylnej wystąpi nawrót choroby w okresie 60 tyg. leczenia. Niemniej jednak nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ramach oceny bezpieczeństwa, przypuszczalnie mogły to być zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, populacja bezpieczeństwa, badanie REFINE.

Punkt końcowy	Natalizumab SC N=45	Natalizumab IV N=54	Peto OR [95%CI]*/RR [95%CI]*
<b>Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)</b>			
Wymioty	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,22)	0 (0)	9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Wysunięcie krążka międzykręgowego	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Nawrót stwardnienia rozsianego	2 (4,44)	1 (1,85)	RR=2,40 [0,32; 17,99] p>0,05
Epilepsja	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Śpiączka	1 (2,22)	0 (0)	9,03 [0,18; 462,31] p>0,05
Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Hazard patologiczny	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Pęcherz neurogeny	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05
Zatrzymywanie moczu	0 (0)	1 (1,85)	0,16 [0,003; 8,190] p>0,05

\*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich wykazanych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.





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

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tysabri

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

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

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

##### Najważniejsze specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywoływanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na zwiększone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. 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 tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).

Następujące czynniki ryzyka są związane ze zwiększonym 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 tym produktem leczniczym.
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają zwiększone 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 tym produktem leczniczym ponad 2 lata oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco większe.

###### Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomaga w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał.

###### Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagane jest niedawno wykonane (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 większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.

##### **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 rozсіяnego, 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 Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). 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.

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 tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. 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 rozwinię się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia. Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza.

#### PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej).

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. 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 oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

#### Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego 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 ten produkt leczniczy w monoterapii.

To leczenie 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 to leczenie 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.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri. W razie podejrzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinię się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

#### Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i z tego względu jest przeciwwskazane.

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z



większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.

#### Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML). Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności.

#### Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem 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 tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, 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 natalizumabem.

#### Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie 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 leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem 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 razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

#### Małopłytkowość

Podczas stosowania natalizumabu zgłaszano przypadki małopłytkowości, w tym immunologiczną plamicę małopłytkową (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP). Opóźnienie w rozpoznaniu i leczeniu małopłytkowości może mieć poważne i zagrażające życiu następstwa. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy nietypowego lub długotrwałego krwawienia, wybroczyny lub samoistne siniaczenie. W razie stwierdzenia małopłytkowości należy rozważyć przerwanie leczenia produktem natalizumab.

#### Przerwanie leczenia

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.

Na stronie FDA odnaleziono:

- Komunikat dotyczący związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML [FDA 2018]

W lutym 2012 roku FDA wydało komunikat, że dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi JC (JCV) został zidentyfikowany jako czynnik ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia produktem Tysabri należy dokładnie rozważyć u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw JCV i co najmniej jeden z innych znanych czynników ryzyka PML. Szacowane ryzyko PML u pacjentów ze wszystkimi trzema znanymi czynnikami ryzyka wynosi 11/1 000 chorych leczonych natalizumabem.

Czynniki ryzyka PML to: obecność przeciwciał przeciwko JCV, długi czas leczenia Tysabri, zwłaszcza powyżej 2 lat oraz wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi (np. mitoksantronem, azatiopryną, metotreksatem, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetylu).

Przedstawiony komunikat stanowi aktualizację wcześniej opublikowanych przez FDA komunikatów dotyczących ryzyka PML podczas stosowania leku Tysabri - w dniu 5 lutego 2010 r. i 22 kwietnia 2011 r.

- dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu zebrane w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS prowadzonym przez FDA [FDA FAERS 2020].

Dodatkowo na stronach FDA odnaleziono informację, przedstawioną w ramach raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leków zbieranych w systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS w okresie od kwietnia do czerwca 2020 roku. W przypadku natalizumabu zostało zarejestrowane zgłoszenie wystąpienia trombocytopenii noworodków.

Należy mieć na uwadze, że informacje te dotyczą postaci dożylniej, gdyż postać podskórna nie jest zarejestrowana w FDA.

### 4.3. Komentarz Agencji

Zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji nie odnaleźli innych opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego.

Interpretując wyniki wyżej opisanych badań, należy mieć na uwadze ich istotne ograniczenia. W badaniu DELIVER nie przedstawiono informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*. W przypadku tego badania analizowano bardzo małe grupy pacjentów, a samo badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Dodatkowo okres leczenia i obserwacji w badaniu DELIVER był stosunkowo krótki (32 tygodnie). W drugim badaniu, tj. REFINE okres leczenia i obserwacji był już dłuższy i wynosił 60 tygodni. W przypadku obu badań oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu systematycznego jest niejasne.

[Redacted]

[Redacted]

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie; SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

##### Interwencja

- Natalizumab (Tysabri) podawany podskórnie SC (ang. subcutaneous)

##### Komparator

- Natalizumab (Tysabri) podawany dożylnie IV (ang. intravenous)

##### Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego NFZ (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz z perspektywę rozszerzoną/wspólną (perspektywa płatnika publicznego NFZ oraz świadczeniobiorcy). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów CMA (ang. cost-minimization analysis), uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących.

##### Model

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA; elementy stworzone w Visual Basic for Applications, VBA).

Nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej, przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii (natalizumabu podawanego podskórnie i dożylnie). „W ramach niniejszego opracowania ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną każdej z analizowanych form natalizumabu nad drugą, a dostępne dowody naukowe przedstawione w randomizowanych badaniach DELIVER i REFINE świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.” (AE Wnioskodawcy rozdz. 3.4).

Badanie REFINE obejmuje populację pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego RRMS w wieku 18-55 lat leczoną wcześniej natalizumabem, a badanie DELIVER obejmuje pacjentów z RRMS lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego SPMS, w wieku  $\geq 18-65$  lat, nieleczonych wcześniej natalizumabem. Należy zaznaczyć, że w odniesieniu do treści wnioskowanego programu, ww. badania obejmują populację węższą niż wnioskowana.

##### Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt zakupu porównywanych leków – natalizumabu SC vs natalizumabu IV;
- koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych - obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)).

Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy.

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (np. kosztów transportu chorego, kosztów specjalnej diety, kosztów utrzymania infrastruktury ochrony zdrowia) z powodu braku danych na temat tej kategorii kosztów.

#### Koszt leków

Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii Tysabri (natalizumab SC) za 1 opakowanie na 28-dniowy cykl, z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted] Cena zbytu netto produktu leczniczego Tysabri (natalizumab SC) wyniosła [redacted] za opakowanie zawierające 300 mg natalizumabu.

Tabela 34. Koszt produktu Tysabri (natalizumab SC)

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

Koszt jednostkowy Tysabri (natalizumab IV) z perspektywy NFZ wyniósł: [redacted]

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

#### Koszt podania leków

W analizie podstawowej koszt podawania natalizumabu SC stosowanego podskórnie wynosił [redacted] na cykl leczenia (28 dni). Koszt podawania natalizumabu IV stosowanego dożylnie uwzględniono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” wynoszący [redacted]

Tabela 36. Koszt świadczeń medycznych

Świadczenie	Wycena z perspektywy NFZ (wspólnej) [zł]	Źródło
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	[redacted]	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r.
5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	[redacted]	

Koszt podania analizowanych leków określono na podstawie założeń odnalezionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych, dotyczących leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane. W przypadku kosztu podawania natalizumabu IV:

- analizy uwzględniały koszt podawania leków dożylnych na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, wynoszący 486,72 zł (źródło: AOTMiT (AWA Lemtrada nr OT.4311.22.2018 (BIP nr [135/2018](#)); AWA Mavenclad nr OT.4331.17.2018 (BIP nr [121/2018](#)); AWA Gilenya nr OT.4351.37.2017 (BIP nr [114/2017](#)); AWA Ocrevus nr OT.4331.31.2018 (BIP nr [157/2018](#)));
- jedna analiza zakładała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, wynoszący 108,16 zł, testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości (źródło: AWA Tysabri nr OT.4351.10.2016 (BIP nr [087/2016](#)));
- jedna analiza uwzględniała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, wynoszący 486,72 zł oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%), (źródło: AWA AWA Tecfidera nr OT.4351.30/2014 (BIP nr [228/2014](#))).

## Horizont

1 rok (około 13,045 28-dniowych cykli podawania porównywanych leków).

## Użyteczności stanów zdrowia

Zestawienia konsekwencji zdrowotnych zaprezentowano na podstawie wyników badań klinicznych DELIVER i REFINE. „Ze względu na takie same wyniki zdrowotne nie przeprowadzono analizy inkrementalnej, polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.” (AE Wnioskodawcy rozdz. 3.4).

## Dyskontowanie

Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów klinicznych ze względu na horyzont czasowy analizy obejmujący okres nieprzekraczający 1 roku w ramach analizy podstawowej.

Tabela 37. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Horizont czasowy</b>	1 rok (13,045 28-dniowych cykli leczenia)	Założenie Wnioskodawcy
<b>Dyskontowanie</b>	Brak w analizie podstawowej; 5% rocznie do 1. roku w przypadku horyzontu czasowego >1 roku	Założenie Wnioskodawcy
<b>Koszt zakupu technologii z perspektywy płatnika publicznego (na cykl 28-dniowy), [zł]</b>		Założenie Wnioskodawcy, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r., Komunikat DGL z 11.06.2019
<b>Koszt podania leku z perspektywy płatnika publicznego (na cykl 28-dniowy), [zł]</b>		Założenie na podstawie AWA AOTMiT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AWA Tysabri nr OT.4351.10.2016 (BIP nr <a href="#">087/2016</a>);</li> <li>▪ AWA Tecfidera nr OT.4351.30/2014 (BIP nr <a href="#">228/2014</a>);</li> <li>▪ AWA Lemtrada nr OT.4311.22.2018 (BIP nr <a href="#">135/2018</a>);</li> <li>▪ AWA Mavenclad nr OT.4331.17.2018 (BIP nr <a href="#">121/2018</a>);</li> <li>▪ AWA Gilenya nr OT.4351.37.2017 (BIP nr <a href="#">114/2017</a>);</li> <li>▪ Ocrevus nr OT.4331.31.2018 (BIP nr <a href="#">157/2018</a>).</li> </ul>

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej


<sup>1</sup> Kapica 2020 i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2020, vol. 54, no. 2, strona: [https://journals.viamedica.pl/neurologia\\_neurochirurgia\\_polska/article/view/PJNNS.a2020.0020/50431](https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/PJNNS.a2020.0020/50431) (dostęp 13.10.2021 r.)



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu SC podawanego podskórnie w miejsce natalizumab IV podawanego dożylnie jest [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]

Tabela 39. Progowa cena zbytu netto

	[redacted]	[redacted]
<b>Progowa cena zbytu netto [zł]*</b>	[redacted]	[redacted]

źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 4.2; \* cena również zgodna z art 13 ust 3 Ustawy o refundacji

Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii Tysabri (natalizumab SC) za 1 opakowanie na 28-dniowy cykl, z perspektywy NFZ wynosi [redacted]

#### Komentarz Agencji:

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy, cena zbytu netto wnioskowanej technologii została wyznaczona za pomocą zrównania kosztów stosowania porównywanych interwencji, jak stanowi aktualne Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych. Wnioskodawca wskazał, że oszacowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii jest również zgodna z art 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca nie przeprowadził kalkulacji CER i jednocześnie nie przedstawił „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER. Wnioskodawca podkreślił, że ze względu na takie same wyniki zdrowotne w randomizowanych badaniach klinicznych DELIVER i REFINE, nie przeprowadzono analizy inkrementalnej polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności. Wnioskodawca uzasadnił: „W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALY dla porównywanych interwencji). (...). Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (...), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci: koszt całkowity wnioskowanej interwencji = koszt całkowity opcjonalnej technologii.” (AE Wnioskodawcy rozdz. 3.4). Wnioskodawca założył, że „komparator o najniższym CER jest komparatorem o najniższym koszcie”.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości, w ramach której badano wpływ alternatywnych wartości dotyczących długość horyzontu czasowego, odsetki podawania natalizumabu IV dożylnie oraz natalizumabu SC podskórnie w trybie ambulatoryjnym oraz koszty podawania natalizumabu dożylnie IV. Szczegółowy opis testowanych wariantów znajduje się w rozdz. 3.8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

[redacted] Parametrami, przy których obserwowano największy spadek wyniku w porównaniu do wartości podstawowej były:

Parametrami, przy których obserwowano największy wzrost wyniku w porównaniu do wartości podstawowej były:

Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)					
DSA 00	<b>Analiza podstawowa</b>					1
DSA 01	Stopa dyskontowa = 0%					
DSA 02	Długość horyzontu czasowego	28 dni				
DSA 03		56 dni				
DSA 04		2 lata				
DSA 05		8,5 lat				
DSA 06	Odsetek podawania natalizumabu IV w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe)	0%				
DSA 07		25%				
DSA 08		50%				
DSA 09		75%				
DSA 10		100%				
DSA 11	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami AOTMiT AWA Tysabri nr OT.4351.10.2016 (BIP nr <a href="#">087/2016</a> )*					
DSA 12	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami AOTMiT AWA Tectifera nr OT.4351.30/2014 (BIP nr <a href="#">228/2014</a> )**					
DSA 13	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami AOTMiT AWA					

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)				
	Lemtrada nr OT.4311.22.2018 (BIP nr <a href="#">135/2018</a> ); AOTMiT AWA Mavenclad nr OT.4331.17.2018 (BIP nr <a href="#">121/2018</a> ); AOTMiT AWA Gilenya nr OT.4351.37.2017 (BIP nr <a href="#">114/2017</a> ); AOTMiT AWA Ocrevus nr OT.4331.31.2018 (BIP nr <a href="#">157/2018</a> )*				
DSA 14	Odsetek podawania natalizumabu SC w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe)	0%			
DSA 15		25%			
DSA 16		50%			
DSA 17		75%			
DSA 18		100%			

Źródło: AE Wnioskodawcy rozdz. 4.3;\* założono koszt podawania natalizumabu IV założono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, wynoszący 108,16 zł, testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości; \*\* założono koszt podawania natalizumabu IV uwzględniono na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, wynoszący 486,72 zł oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%); \*\*\* założono koszt podawania leków dożylnych uwzględniono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, wynoszący 486,72 zł; ^ na podstawie modelu AE (inna wartość w AE Wnioskodawcy i w modelu).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajduje się w rozdz. 12.2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. 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	Populacja uwzględniona w analizie obejmuje pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Tysabri wskazany jest u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Omówienie wnioskowanego wskazania zostało ocenione w rozdz. 3.1.2.3. niniejszej AWA
3Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenę wyboru komparatorów przedstawia rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wybrano technikę minimalizacji kosztów CMA ze względu na przyjęcie takiej samej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii natalizumabu podawanego podskórnie SC i natalizumabu podawanego dożylnie IV. „Ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną każdej z analizowanych form natalizumabu nad drugą, a dostępne dowody naukowe przedstawione w randomizowanych badaniach DELIVER i REFINE świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.”
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	Przegląd został przeprowadzony, jednakże nie zidentyfikowano badań, które pozwalałyby potwierdzić wyższą skuteczność kliniczną lub lepszy profil bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii. Przeprowadzono zatem analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Uwzględniono roczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 28 dni do 8,5 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	W analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii. Przeprowadzono zatem analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematyczny użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wyboru zestawu użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

### Ograniczenia według Wnioskodawcy (AE rozdz. 5)

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej, które stanowiły podstawę wyboru techniki analitycznej oraz sposobu finansowania wnioskowanej technologii. W zidentyfikowanych badaniach nie oceniano korzystnych konsekwencji związanych z wygodniejszą drogą podawania wnioskowanej technologii.”
- „Do ograniczeń niniejszej analizy należy również brak danych dotyczących chorych z Polski – nie są dostępne badania obserwacyjne przedstawiające koszty opieki i koszty podawania analizowanych leków wśród chorych z Polski.”

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego roku, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną natalizumabu SC podawanego podskórnie w porównaniu z natalizumabem IV podawanego dożylnie, a wyniki przedstawione w randomizowanych badaniach DELIVER i REFINE świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych form natalizumabu. Wybór techniki analitycznej można uznać za zasadny, bowiem zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza minimalizacji kosztów powinna mieć zastosowanie, jeśli udowodniono równorzędność kliniczną porównywanych technologii lub stwierdzono brak istotnych różnic między nimi.

Populacja uwzględniona w analizie obejmuje pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy

Tysabri wskazany jest u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Należy zaznaczyć, że w odniesieniu do treści wnioskowanego programu, badania REFINE i DELIVER. Badanie REFINE uwzględni populację pacjentów z RRMS w wieku 18-55 lat leczoną wcześniej natalizumabem, a badanie DELIVER obejmuje pacjentów z RRMS lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego SPMS, w wieku  $\geq 18-65$  lat, nieleczonych wcześniej natalizumabem.

W ramach analizy do technologii alternatywnych zaliczono natalizumab podawany dożylnie IV. Wybór komparatora został oceniony także w rozdz. 3.6.

Uwzględniono roczny horyzont czasowy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni, jednak w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

Uwzględniony w analizie podstawowej i wrażliwości horyzont czasowy jest zgodny z horyzontem włączonych badań REFINE i DELIVER. W badaniu REFINE okres leczenia RRMS wynosił 72 tygodnie, natomiast w badaniu DELIVER wynosił 32 tygodnie.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Mając na uwadze wybraną technikę analityczną, można uznać za poprawny przyjęty horyzont czasowy oraz rodzaj uwzględnionych danych.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ze względu na charakter przeprowadzanej analizy (analiza minimalizacji kosztów), parametrem mającym decydujący wpływ na wyniki jest określenie zużycia zasobów. Na podstawie ChPL Tysabri uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii refundowanej w dawce 300 mg natalizumabu (1 opakowanie porównywanych leków) co 4 tygodnie. W ChPL nie określono właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym.

W analizie podstawowej założono, że stosowanie natalizumabu SC będzie związane z niższym kosztem podawania leku niż stosowanie natalizumabu IV. W analizie podstawowej koszt podawania natalizumabu SC podawanego podskórnie określono na poziomie na cykl leczenia (28 dni). Koszt podawania natalizumabu IV określono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”

W opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego prof. Losy - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii, włączenie do programu lekowego Tysabri w postaci podskórnej umożliwi skrócenie czasu podania leku i obserwacji po podaniu i możliwość leczenia w warunkach ambulatoryjnych oraz brak konieczności przebywania na oddziale szpitalnym. Także w opinii prof. Słowika Konsultanta - Krajowego w dziedzinie neurologii, stosowanie Tysabri w postaci podskórnej umożliwi skrócenie czasu podania.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia koszt zakupu porównywanych leków natalizumabu SC vs natalizumabu IV oraz koszt podania tych produktów leczniczych. Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (np. kosztów transportu chorego, kosztów specjalnej diety, kosztów utrzymania infrastruktury ochrony zdrowia) z powodu braku danych na temat tej kategorii kosztów. Z perspektywy świadczeniobiorcy nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego. W opracowaniu pominięto

perspektywę społeczną, ponieważ w przypadku takich samych wyników zdrowotnych, wnioskodawca przyjął, że koszty pośrednie z wysokim prawdopodobieństwem nie będą różne pomiędzy porównywanymi lekami.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie wyniki kosztowe analizy, przyjmując brak zmian wyników zdrowotnych w trakcie realizacji każdego scenariusza analizy wrażliwości. Nie testowano parametrów i założeń mających wpływ na wyniki zdrowotne pacjentów z wnioskowanej populacji.

Uzeględnione dane kosztowe są poprawne i aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu, przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną, ocenę konwergencji. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, wykonanie walidacji zewnętrznej nie było możliwe ze względu na brak badań klinicznych dedykowanych analizowanemu problemowi decyzyjnemu, pozwalających dokonać walidacji zewnętrznej wyników analizy.

Wnioskodawca opisał przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzanie dozwolonych skrajnych wartości wejściowych w celu uzyskania oczekiwanych wyników symulacji, a także testowania powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Z kolei w ramach oceny konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla natalizumabu podawanego podskórnie w rozważanym wskazaniu.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]

W ramach wyszukiwania zarówno Wnioskodawcy jak i Agencji, nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w rozważanym problemie decyzyjnym. Przegląd systematyczny Wnioskodawcy przeprowadzono dnia 22.04.2021 r., natomiast Agencji dnia 22.10.2021 r.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego roku, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu SC podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu IV podawanego dożylnie [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]



## 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 elektroniczną 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 wg wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

##### Perspektywa

Przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia pacjenta za analizowane leki oraz niezidentyfikowanie innych kategorii kosztów różniących porównywanych schematów dla świadczeniobiorcy.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023.

##### Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego

Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (rozdział 3.1.2.2. AWA).

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – zakłada, że Tysabri w postaci podskórnej nie jest refundowany, a dla pacjentów z populacji docelowej w refundacji dostępny jest natalizumab jedynie w formie podawanej dożylnie;
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że Tysabri w postaci podskórnej jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego i jest dla pacjenta bezpłatny. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej – 1116.0, *Natalizumab*. Założono, że pozytywna decyzja refundacyjna wpłynie wyłącznie na rynek sprzedaży jednego produktu leczniczego (natalizumab podawany dożylnie).

Dla każdego ze scenariuszy analizowano warianty populacyjne: minimalny, najbardziej prawdopodobny oraz maksymalny.

W analizie wrażliwości testowano zmienność następujących parametrów: liczebność populacji, odsetek przejścia rynku sprzedaży IV przez formę SC, parametry oceny zużycia referencyjnych leków IV, odsetki podawania natalizumabu IV oraz SC w trybie ambulatoryjnym koszt podawania natalizumabu.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspektów etycznych i społecznych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja i dane sprzedażowe

Oszacowania populacji docelowej zostały oparte z uwzględnieniem dostępnych informacji na temat liczebności populacji pacjentów z SM w Polsce leczonych w ramach programów lekowych B.29 oraz B.46. Ze względu na ograniczenia oszacowań liczebności populacji w wariacie populacyjnym dodatkowo uwzględniono dwa warianty

liczebności populacji: wariant rynkowy (dane sprzedażowe leku natalizumabu IV; analiza podstawowa) oraz oparty na prognozach własnych wnioskodawcy.

Wykorzystane w analizie AWB wnioskodawcy źródła danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Źródła danych wykorzystane do szacowania populacji

Wariant analizy		Źródła
Wariant populacyjny	określenie liczby pacjentów stosujących dane leki w latach 2017 - 2019; ocena średniego zużycia natalizumabu IV	Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia nr: 6/2020/III, 2/2018/III, 3/2019/III
	liczba pacjentów kontynuujących, rozpoczynających leczenie i kończących leczenie w każdym z programów lekowych w latach 2018 - 2019	Kapica-Topczewska 2020
Wariant rynkowy (analiza podstawowa)	dane sprzedażowe natalizumabu IV; dane nt. wykorzystania leków SC i IV w poszczególnych programach lekowych	Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, nr: 6/2020/III, 11/2020/IV, 22/2019/III, 2/2018/III, 4/2017/III, 7/2016/III, 4/2015/II, 3/2019/III, 21/2018/III, 18/2017/III, 23/2016/III

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane odsetki wykorzystania natalizumabu SC w poszczególnych latach refundacji na podstawie analizy rynku sprzedaż leków IV i SC w programach lekowych

- tocilizumabu (B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym),
- transtuzumabu (B.09. – leczenie raka piersi),
- rytuksymabu (B.12. – leczenie chorych na chłoniaki złośliwe; forma SC do niedawna refundowana).

Tabela 43.



Szczegółowe dane znajdują się w AWB wnioskodawcy na str. 36.

### Koszty

W analizie wykorzystano dane dotyczące kosztów i założenia jak dla analizy ekonomicznej (szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA). Zidentyfikowano koszty różniące porównywane technologie medyczne: koszt zakupu leków, koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri wiązać się będzie

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie występowało do NFZ o dane dot. sprzedaży leków. W opracowaniu wnioskodawcy wykorzystano dane z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów. Uzasadnienie zamieszczono w <i>rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w <i>rozdziale 3.1.2.3. Ocena Agencji.</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizie wrażliwości testowano: liczebność populacji, odsetek przejścia rynku sprzedaży IV przez formę SC, parametry oceny zużycia referencyjnych leków IV, odsetki podawania natalizumabu IV oraz SC w trybie ambulatoryjnym, koszt podawania natalizumabu.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych sprzedażowych, co stanowi ograniczenie analizy. Wnioskodawca wykorzystanie tych danych tłumaczy brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej. W opiniach ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych w przypadku objęcia refundacją wnioskowanego produktu, wskazany odsetek wykorzystania postaci SC leku wśród pacjentów leczonych natalizumabem

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności w analizie są zgodne z wnioskiem i spełniają kryteria ustawowe określone dla danej kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Przyjęto, że lek Tysabri podawany SC będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1116.0, *Natalizumab*, co jest zasadne biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ustawy o refundacji.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie dotyczącym AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ mając na uwadze brak obecności współpłacenia pacjenta za terapię (w ramach AE ustalono, że perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna są tożsame).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4. Uwzględnione w analizie dane kosztowe są poprawne i aktualnym na dzień złożenia wniosku.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. W opinii wnioskodawcy finansowanie z środków publicznych leku Tysabri w postaci SC nie będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych oraz „z wysokim prawdopodobieństwem będzie generować oszczędności”. Wnioskodawca wskazuje również, że „udostępnienie tej formy podania leku

przyczyni się do ułatwienia podania leku, a więc uproszczenia procedur związanych z zastosowaniem leku, co przyniesie wymierne korzyści zarówno dla świadczeniodawców jak i pacjentów.” Na mniejsze obciążenie pacjentów i personelu medycznego związane z większą wygodą podania, wskazują również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (m.in. skrócenie czasu podania leku, brak konieczności wkłucia dożylnego). Szczegóły ww. analiz znajdują się w rozdz. 6 i 7 AWB na str. 53-55.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano informacje na temat faktycznego zużycia analizowanych leków. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji.”
- „Odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie danych dotyczących innych leków stosowanych w innych wskazaniach. Niemniej jednak zaobserwowano, że niezależnie od wskazania do stosowania odsetek wykorzystania postaci SC leku jest podobny”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów obciążonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu. Zestawienie scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5. AWB wnioskodawcy).

Tabela 47. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Nr scenariusza	Parametr	Wariant	Wariant 1		Wariant 2		
			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2	
SA 00	Analiza podstawowa	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 01		Minimalny	■	■	■	■	
SA 02		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 03	Liczebność populacji pacjentów stosujących natalizumab IV: wariant populacyjny	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 04		Minimalny	■	■	■	■	
SA 05		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 06	Liczebność populacji pacjentów stosujących natalizumab IV: wariant Biogen	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 07		Minimalny	■	■	■	■	
SA 08		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 09	% przejęcia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla tocilizumabu	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 10		Minimalny	■	■	■	■	
SA 11		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 12	% przejęcia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla trastuzumabu	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 13		Minimalny	■	■	■	■	
SA 14		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 15	% przejęcia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla rytuksymabu	Prawdopodobny	■	■	■	■	
SA 16		Minimalny	■	■	■	■	
SA 17		Maksymalny	■	■	■	■	
SA 18	Parametry oceny zużycia referencyjnych leków IV (tocilizumabu, trastuzumabu,	Średnia masa ciała (kg) pacjenta w programie B.33.	-20 kg (tj. 29%)	■	■	■	■
SA 19			+20 kg (tj. 29%)	■	■	■	■
SA 20			-20 kg (tj. 33%)	■	■	■	■







## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 49. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
	„Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u <b>dorosłych pacjentów</b> w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego [...]”	<p>[redacted] tymczasem produkt Tysabri jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów. Należy odnotować, że w 2015 r. Rada Przejrzystości wydała Opinię nr 214/2015 gdzie zalecała uwzględnienie w programie lekowym populację w wieku od 12 do 18 rż (szczegóły w tab. 3)</p>

W toku prac Agencja zwróciła się do trzech ekspertów klinicznych z prośbą o sformułowanie uwag do projektu programu lekowego oraz udzielenie odpowiedzi na pytania związane z realizacją programu lekowego. Odpowiedzi uzyskano od wszystkich ekspertów. Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 50. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego zgłoszone przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii	Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii
Uwagi do programu lekowego	„brak”	-	„Aktualne trendy w realizacji programów lekowych w SM ukierunkowane są na łączenie leków do jednej grupy, a wybór stosowanej terapii wynika z indywidualnych cech klinicznych i demograficznych pacjenta.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„brak możliwości leczenia Tysabri w formie podskórnej wygodniejszej dla pacjentów, jednocześnie oszczędzającej czas personelu medycznego (wygodne podanie leku, brak konieczności monitorowania po 6 dawkach zgodnie z ChPL)”	„Brak refundowanej opcji leczenia podskórnego, która łączy wygodę i mniejsze obciążenie pacjenta z redukcją obciążenia pracą personelu medycznego. Opcja podskórnego podania leku pozwala zredukować czas przebywania pacjenta w placówce, przenieść podanie leku poza oddział szpitalny, a także zredukować czas i sprzęt konieczny do samego podania jak i czas obserwacji – nadzoru po podaniu leku. Zgodnie z informacją producenta po 6 podaniach leku u pacjentów czas obserwacji – nadzoru może zostać wyeliminowany”	„Aktualnie stosowane opcje leczenia wymagają podawania dożylnego w ramach hospitalizacji lub wizyt ambulatoryjnych. Wynikają z tego niedogodności dla pacjenta w związku z koniecznością spędzenia kilku godzin w ośrodku.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„udostępnienie wygodniejszej formy podania Tysabri, czyli objęcie refundacją Tysabri sc”	„Objęcie refundacją i włączenie do programu lekowego Tysabri w postaci podskórnej umożliwi: - skrócenie czasu podania leku, - skrócenie czasu obserwacji po podaniu, - możliwość leczenia w warunkach ambulatoryjnych, - brak konieczności wkłucia dożylnego”	„Wprowadzenie leku podawanego w formie podskórnej przyczyni się do poprawy realizacji programu leczenia i akceptacji przez pacjentów.”

Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„brak”	„Nie dostrzegam dodatkowych problemów w stosunku do postaci dożylniej. Tysabri to lek o dobrze poznanym i opisanym profilu bezpieczeństwa. Lek stosowany w praktyce klinicznej od ponad 10 lat”	„W charakterystyce leku opisane są działania niepożądane związane z podawaniem iniekcji podskórnych – odczynny miejscowy w miejscu iniekcji. Te działania są bardzo rzadkie i nie stanowią istotnego problemu klinicznego.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„brak”	„Brak ryzyka nadużyć czy niewłaściwego stosowania. Lek będzie podawany w ramach programu lekowego pod pełną kontrolą personelu medycznego. Zapewni to <i>compliance</i> z zarejestrowanymi wskazaniami i schematem dawkowania”	„Lek będzie podawany w programie lekowym w ośrodku realizującym – nie dostrzegam możliwości nadużyć.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„pacjenci z trudnym dostępem do żył; osoby zatrudnione (podanie jest krótkie i pacjenci nie muszą stracić całego dnia pracy)”	„ - pacjenci z RRMS z utrudnionym dostępem żylnym, - pacjenci z RRMS pracujący zawodowo (skrócenie czasu procedury podania leku), - pacjenci z RRMS z dodatkowymi obciążeniami – możliwość podania leku w warunkach ambulatoryjnych, brak konieczności przebywania na oddziale szpitalnym.”	„Tak – są podgrupy pacjentów, którzy mogą lepiej zareagować na leczenie. Wynika to z indywidualnej tolerancji na różne formy farmaceutyczne podawanego leku i cechy farmakokinetyczne danego preparatu.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„nie ma”	„ - pacjenci nie spełniający obecnych kryteriów włączenia do programu lekowego (B.46), - pacjenci z podwyższonym ryzykiem rozwoju PML 9 zgodnie z kryteriami opisanymi w ChPL Tysabri i Tysabri Risk Management plan)	„Nieliczna grupa pacjentów może wykazywać objawy nietolerancji wobec preparatu podskórnego.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tysabri (natalizumab) w postaci do podawania SC w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, 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/>
- 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 25.10.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych: *natalizumab*, *tysabri*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leku Tysabri (natalizumab) w postaci do podania SC. Jedynie na stronie agencji CADTH widnieje informacja o zawieszeniu procesu, które dotyczy wniosku o finansowanie Tysabri w postaci SC na podobnych zasadach jak postaci IV u pacjentów z rzutowo-remisyjną SM (CADTH 2021).





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.09.2021 r., znak PLR.4500.1467.2021.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 06.09.2021 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. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252

w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po [redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 0.10.2021 r., znak OT.4231.41.2021.TG.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.10.2021 r. pismem znak PLR.4500.1467.2021.14.AGŁ z dnia 08.10.2021 r. Ostatecznie złożone przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w przedmiotowym Rozporządzeniu.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Charakterystyczną patologiczną cechą MS są okołozłne zmiany zapalne, prowadzące do tworzenia się blaszek demielinizacyjnych (odczyn zapalny wokół ogniska rozpadu mieliny). W naciekach zapalnych znajdują się limfocyty T ze znaczną przewagą limfocytów T CD8+ MHC klasy I. Limfocyty B i komórki plazmatyczne są obecne, lecz w znacznie mniejszej liczbie. W wyniku zapaleń dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów oraz demielinizacji. We wczesnych stadiach aksony są nienaruszone, zmienia się to wraz z postępem choroby, podczas którego następują nieodwracalne ich uszkodzenia.

Choroba rozpoczyna się głównie u młodych dorosłych pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. clinically isolated syndrome, CIS) objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób.

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)** – najczęściej występująca postać MS (ok. 85% populacji chorych). Charakteryzuje się następującymi po sobie rzutami i remisjami oraz stabilnym stanem neurologicznym w okresie remisji. Rzuty mogą występować średnio 0,4-1,2/rok, w początkowej fazie choroby mogą ustępować całkowicie, wraz z jej postępem nasilają się. W RRMS dominuje tzw. „zmiana patologiczna klasyczna czynna” (ang. classical active lesion) z głębokim zapaleniem limfocytarnym;
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) – najczęściej rozwija się u pacjentów ze stwierdzonym RRMS. Początkowy przebieg SPMS jest zbliżony do RRMS (rzuty i remisje), a następnie dochodzi do stopniowego pogarszania się stanu klinicznego, z coraz mniej widocznymi rzutami i okresami remisji. SPMS rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania choroby;
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS) – charakteryzujące się stałym narastaniem objawów neurologicznych z pojedynczymi okresami stabilności lub remisji. Występuje u 15-20% chorych, najczęściej u osób, które zachorowały w wieku późniejszym;
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS) – stała progresja choroby z ostrymi rzutami, między którymi widoczny jest stały postęp choroby. Występuje u 6-10% chorych.

MS można również podzielić ze względu na ciężkość objawów:

- łagodne stwardnienie rozsiane – ok. 15-letni okres braku zaburzeń w układzie nerwowym (10-15% populacji, zwykle młode kobiety);

- złośliwe stwardnienie rozsiane – gwałtowny przebieg, w krótkim czasie prowadzący do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Występuje bardzo rzadko, może przyjmować 3 typy: stwardnienie Marburga, koncentryczne Baló lub rozlane Schidlera.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 65), obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące leki modyfikujące przebieg choroby:

- w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego [redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35):
  - w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu: natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina;
  - w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego: natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab oraz kladrybina.

Jako komparator wnioskodawca wybrał natalizumab podawany dożylnie. Jest to lek aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.46. Wybrany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną – tj. jako komparator wnioskodawca wybrał interwencję, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (całkowicie lub częściowo).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LEZONYCH NATALIZUMABEM (BADANIE REFINE)

- **Skuteczność kliniczna**

Wyjściowa charakterystyka pacjentów pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona we wszystkich sześciu grupach (w tym grupie badanej stosującej natalizumab SC w dawce 300 mg co 4 tyg. i grupie kontrolnej stosującej natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tyg.). Populacja chorych, w której oceniano bezpieczeństwo terapii oraz parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne obejmowała 289 pacjentów, a populacja mITT – 277 chorych. Z populacji mITT wykluczono 11 chorych (3,8%) ze względu na nieprawidłowy przydział leczenia, a u jednego dodatkowego pacjenta rozpoznano PML. Wszystkie planowane w badaniu dawki natalizumabu (15 dawek) otrzymało  $\geq 76\%$  pacjentów z obu analizowanych grup.

Okres leczenia i obserwacji dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej wynosił 60 tygodni.

#### Łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI

W badaniu wykazano, że w 60. tygodniu obserwacji łączna liczba unikalnych aktywnych zmian chorobowych w obrazie MRI (I-rzędowy punkt końcowy) w grupie leczonej natalizumabem SC (0,02) była porównywalna względem liczby zmian odnotowanych w grupie stosującej natalizumab IV (0,23) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki analizy *post-hoc* skorygowanej o wyjściową objętość zmian w obrazie T2 wykazały, że w okresie leczenia wynoszącym 60 tygodni oszacowana średnia liczba łącznych unikalnych, aktywnych zmian wynosiła 0,035 [95% CI: 0,002; 0,567] w grupie badanej oraz 0,209 [95% CI: 0,032; 1,372] w grupie kontrolnej (OR=0,167; 95% CI: 0,004; 6,324;  $p=0,3348$ ). Różnica nie była istotna statystycznie.

Po upływie 60 tygodni leczenia, u jednego pacjenta z grupy badanej oraz 4 chorych z grupy kontrolnej wykazano  $\geq 1$  łączną unikalną, aktywną zmianę względem stanu początkowego. Odsetek pacjentów z jakąkolwiek ww. zmianą wyniósł 0,023 (95% CI: 0,003; 0,170) w grupie badanej otrzymującej natalizumab drogą podskórną oraz 0,073 (95% CI: 0,024; 0,220) w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie; OR=0,320; 95% CI: 0,033; 3,056;  $p=0,3223$ .

#### Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie konieczności kwalifikacji do leczenia ratunkowego ze względu na występujące zmiany w obrazie MRI.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między natalizumabem podawanym podskórnym oraz dożylnie w zakresie ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w czasie randomizowanej fazy badania, niezależnie od przyczyny (15,6% vs 17,0%; RR=0,92; 95% CI: 0,38; 2,19;  $p > 0,05$ ) oraz powodu:

- nawrotu choroby (8,9% vs 7,5%; RR=1,18; 95% CI: 0,34; 4,09; p>0,05),
- nowych zmian Gd+ (0,0% vs 1,9%; Peto OR=0,16; 95% CI: 0,003; 8,04; p>0,05),
- potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (6,7% vs 9,4%; RR=0,71; 95% CI: 0,19; 2,53; p>0,05).

#### Roczny wskaźnik rzutów

Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany) wyniósł w grupie leczonej natalizumabem podawanym podskórnie 0,08, natomiast w grupie leczonej natalizumabem podawanym dożylnie 0,07. Ze względu na brak przedstawienia w publikacjach referencyjnych danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości ARR, nie było możliwości przeprowadzania analizy statystycznej tych wyników.

#### Nawrót choroby

W 60 tygodniu trwania badania, odsetek pacjentów z nawrotem choroby zdefiniowanym zgodnie z protokołem wyniósł 9,1% w grupie badanej oraz 7,8% w grupie kontrolnej.

W zakresie ryzyka nawrotu choroby nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a lekiem podawanym w postaci infuzji dożylniej, w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

#### Pogorszenie stopnia niepełnosprawności

Pogorszenie stopnia niepełnosprawności w 60. tygodniu badania potwierdzono u 4,8% chorych w grupie badanej oraz 5,9% pacjentów z grupy kontrolnej.

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy leczeniem natalizumabem podawanym podskórnie, a natalizumabem podawanym dożylnie w zakresie ryzyka wystąpienia potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Średnia zmiana punktacji w skali EDSS oceniającej nasilenie stopnia niesprawności w 60. tygodniu badania względem wartości początkowych wynosiła -0,04 oraz -0,16, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej.

Ze względu na brak danych dotyczących miar rozrzutu dla podanych wartości zmian względem stanu wyjściowego oszacowanie różnicy średnich zmian między grupami nie było możliwe.

#### • **Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego**

W zakresie oceny profilu farmakokinetycznego określano stężenie natalizumabu w surowicy, natomiast w zakresie oceny profilu farmakodynamicznego analizowano nasycenie receptora integryny  $\alpha 4$ .

U pacjentów stosujących natalizumab podskórnie w dawce 300 mg co 4 tyg. oraz pacjentów leczonych natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tyg., stężenie leku w surowicy było porównywalne do wartości wyjściowych przez cały okres fazy badania z randomizacją ze średnimi wartościami w zakresie od 31,0 do 43,7  $\mu\text{g/ml}$  (nie obserwowano różnic w stężeniach minimalnych w surowicy między grupami). Na początku badania średnie poziomy wysycenia integryny  $\alpha 4$  przed podaniem leku wynosiły 78,2–81,8% we wszystkich grupach. Średnie minimalne poziomy wysycenia  $\alpha 4$ -integryny pozostawały zbliżone do wartości wyjściowych przez cały okres randomizacji w ramionach stosujących natalizumab co 4 tyg., z wartościami w zakresie od 76,8% do 83,1% (brak istotnych różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV). Mediana ekspresji CD49d była porównywalna z wartościami wyjściowymi w grupie badanej i kontrolnej.

### POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM (BADANIE DELIVER)

#### • **Skuteczność kliniczna**

Okres obserwacji w badaniu w przypadku subpopulacji pacjentów z RRMS wynosił 32 tygodnie.

Interpretując poniżej przedstawione wyniki należy mieć na uwadze, że badanie DELIVER nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pod względem zarówno skuteczności klinicznej jak i profili bezpieczeństwa, farmakodynamicznego oraz farmakokinetycznego pomiędzy analizowanymi grupami. Ponadto pomiędzy analizowanymi grupami występowały pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów, co szczegółowo opisano w rozdziale 4.2.1.1.

#### Stopień niepełnosprawności

Stopień niepełnosprawności w badaniu DELIVER oceniano za pomocą skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. *Expanded Disability Status Scale*) i skali oceny stanu funkcjonalnego MSCF (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*).

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest 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. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. MSFC jest skalą 3-stopniową, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych.

Stopień niepełnosprawności oraz stan funkcjonalny oceniany za pomocą skal odpowiednio EDSS i MSFC utrzymywał się na stabilnym poziomie w obu grupach w okresie od wizyty początkowej do 32. tyg. badania.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stanu funkcjonalnego pacjentów, ocenianego za pomocą skali MSFC po 32 tygodniach badania.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab SC, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie. Obserwowana różnica nie wynika z progresji niepełnosprawności, ale z redukcji wyniku w skali EDSS w grupie badanej, stosującej natalizumab SC; ponadto pacjenci z grupy stosującej natalizumab IV już na początku badania wykazywali pod względem klinicznym liczbowo wyższy stopień niepełnosprawności niż w grupie otrzymującej natalizumab podskórnie - uwzględniając zmianę wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

#### Roczny wskaźnik rzutów

Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów w analizowanych grupach po 32 tyg. terapii był niski i wyniósł 0,38 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab SC i 0,00 w przypadku pacjentów stosujących natalizumab IV.

#### Ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie u pacjentów z RRMS natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie:

- funkcji poznawczych ocenianych w skali SDMT,
- zaburzeń widzenia ocenianych w skali VFT,
- ogólnego samopoczucia pacjentów (ocena w skali VAS),

po 32 tygodniach badania.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze bardzo małą liczebność analizowanych grup pacjentów oraz występujące różnice pomiędzy pacjentami zarówno w obrębie danej grupy jak i pomiędzy analizowanymi grupami.

#### Zmiany w obrazie MRI

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmiany liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych. Należy zaznaczyć, że w żadnej z analizowanych grup, po rozpoczęciu leczenia natalizumabem nie odnotowano występowania w obrazie MRI nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

#### • **Analiza profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego**

W przypadku podania natalizumabu (pojedyncza dawka leku) w formie infuzji dożylniej stężenie natalizumabu w surowicy wykazywało typowy dwufazowy profil stężenia w zależności od czasu z szybką fazą dystrybucji i powolną fazą eliminacji. Natomiast w przypadku podania podskórnego, natalizumab był powoli wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosił od około 2 do 15 dni. Analiza profili średnich stężeń w surowicy po podaniu pierwszej dawki natalizumabu sugeruje, że faza eliminacji jest porównywalna pomiędzy podaniem dożylnym a podskórnym analizowanej interwencji. Biodostępność natalizumabu SC wynosiła średnio 57,1%, podczas gdy w przypadku infuzji dożylnych biodostępność wyniosła 100%. Okres półtrwania natalizumabu w przypadku obu form administracji leku był zbliżony. Średnia ekspozycja ( $AUC_{0-\infty}$ ) w przypadku podania natalizumabu w formie podskórnej (19,3 mg x hr/mL) wynosiła 57% ekspozycji obserwowanej w przypadku podania dożylnego (33,8 mg x hr/mL).

Przeprowadzona analiza profili farmakodynamicznych natalizumabu podawanego w formie podskórnej i dożylniej wykazała porównywalne wyniki w zakresie większości analizowanych parametrów. Nasycenie receptora integryny  $\alpha 4$  następowało szybko (ponad 80% przypadków po 4 godzinach od podania dawki). Również w przypadku liczby limfocytów obserwowano podobne zmiany pomiędzy analizowanymi interwencjami. Po pierwszej dawce natalizumabu liczba limfocytów wzrastała, uzyskując punkt szczytowy w czasie pierwszych dwóch tygodni od podania leku. Z kolei średnie stężenie sVCAM w surowicy zmniejszyło się względem okresu sprzed leczenia, osiągając najniższy poziom w ciągu około 2 tygodni od podania leku.



Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### **POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH NATALIZUMABEM (BADANIE REFINE)**

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa, która obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz dysponowali co najmniej 1 wynikiem oceny parametru bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych ( $p > 0,05$ ) statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych ogółem (bez uwzględnienia ciężkich zdarzeń niepożądanych),
- zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym lub poważnym nasileniu,
- zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z udziału w badaniu,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia,

w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

Zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej nie raportowano żadnego przypadku zgonu.

U jednego pacjenta poddanego leczeniu natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie raportowano wystąpienie postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (Peto OR=0,15 [95% CI: 0,003; 8,19]); chory ten otrzymał łącznie 34 infuzje natalizumabu i uzyskał dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko JCV oraz otrzymał terapię immunosupresyjną przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu. Przypadki PML uznano za związane z przyjmowaną terapią; po rekonstytucji immunologicznej ustąpiły po 145 dniach od momentu wystąpienia objawów.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni, z wyjątkiem istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większego ryzyka wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (parametr NNH wyniósł 5 [95%CI: 3; 27], podczas stosowania natalizumabu SC w porównaniu do natalizumabu IV.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie odnotowano przypadków uogólnionego świądu, wysypki, uogólnionej wysypki, wysypki plamisto-grudkowej, rumienia i krwika w miejscu podania leku.

Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem obserwowano u 44,4% pacjentów w grupie badanej oraz 29,6% chorych w grupie kontrolnej.

Między grupami otrzymującymi natalizumab drogą podskórną lub dożylną nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak: ból stawów, zmęczenie, ból głowy, ból w miejscu iniekcji, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje dróg moczowych w okresie 60 tygodni leczenia.

Odnotowano natomiast istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w grupie otrzymującej natalizumab drogą podskórną w porównaniu do natalizumabu podawanego drogą dożylną. Parametr NNH wyniósł 11, co oznacza, że u 1 na 11 pacjentów leczonych natalizumabem w formie podskórnej zamiast natalizumabem w formie dożylnej wystąpi nawrót choroby w okresie 60 tyg. leczenia. Niemniej jednak nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ramach oceny bezpieczeństwa, przypuszczalnie mogły to być zdarzenia nie spełniające kryteriów zdefiniowanych dla nawrotów w protokole badania, przyjętych do oceny skuteczności.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w zakresie ryzyka wystąpienia wszystkich wykazanych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni.

#### **Immunogenność**

Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących natalizumab w postaci iniekcji podskórnych, jak i drogą infuzji dożylnej nie raportowano objawów wskazujących na immunogenność leku. W czasie randomizowanej fazy leczenia u wszystkich chorych wyniki testów na obecność przeciwciał skierowanych przeciw natalizumabowi były negatywne.

#### **POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH NATALIZUMABEM (BADANIE DELIVER)**

Nie zaobserwowano znaczących różnic między analizowanymi grupami, pod względem częstości występowania lub charakteru ogólnych zdarzeń niepożądanych, reakcji w miejscu podania, reakcji nadwrażliwości lub przeciwciał anty-natalizumab. Nie stwierdzono również występowania żadnych ciężkich działań niepożądanych, w tym także ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w obu analizowanych grupach.

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tysabri*

Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.

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

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego roku, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu SC podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu IV podawanego dożylnie [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z obydwu perspektyw są tożsame.

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [redacted]

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

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri wiązać się będzie

#### *Analiza wrażliwości*

Największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące liczebności populacji,

W kilku scenariuszach analizy wrażliwości, w których założono te same koszty podawania obydwu postaci leków, wykazano neutralny wpływ na budżet (inkrementalny wynik równy 0 zł), w pozostałych rozpatrywanych wariantach nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej tj. wykazano oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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

W toku prac Agencja zwróciła się do trzech ekspertów klinicznych z prośbą o sformułowanie uwag do projektu programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak (Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii) zwrócił uwagę, że „aktualne trendy w realizacji programów lekowych w SM ukierunkowane są na łączenie leków do jednej grupy, a wybór stosowanej terapii wynika z indywidualnych cech klinicznych i demograficznych pacjenta.” Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik (Konsultant Krajowy w dz. neurologii) oraz Prof. dr hab. n. med. Jacek Losy (Konsultant Wojewódzki w dz. neurologii) nie zgłosili uwag.

Należy zwrócić uwagę, że zapisy programu przewidują kwalifikację pacjentów od 12 rż, tymczasem produkt Tysabri jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów. Co istotne, w 2015 r. Rada Przejrzystości wydała Opinię nr 214/2015 gdzie zalecała uwzględnienie w programie lekowym populację w wieku od 12 do 18 rż.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leku Tysabri (natalizumab) w postaci do podania SC. Jedynie na stronie agencji CADTH widnieje informacja o zawieszeniu procesu, które dotyczy wniosku o finansowanie Tysabri w postaci SC na podobnych zasadach jak postaci IV u pacjentów z rzutowo-remisyjną SM (CADTH 2021).



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach Analizy Klinicznej</b>		
„AK nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca uzupełnił informację.
„Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca uzupełnił informację, korygując diagram PRISMA. Jednocześnie wspomniane badanie nie zawierało żadnych dodatkowych czy nowszych wyników, względem danych już zwartych w analizie, stąd nie uwzględniono go w uzupełnieniu AK.
„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej lub wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia)”	TAK	Wnioskodawca uzupełnił informację.
„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia)”	TAK	Wnioskodawca wskazał lokalizację wymaganych danych.
„Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca uzupełnił informację.
„Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w postaci tabelarycznej.
<b>W ramach Analizy Ekonomicznej</b>		
„Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).”	TAK	Zestawiono wyniki zdrowotne z badań DELIVER i REFINE przedstawione w Analizie klinicznej wnioskodawcy.
„Analiza podstawowa nie zawiera zestawień tabelarycznych wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 5 Rozporządzenia).”	NIE	W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono ka kulacji CER-ów. <u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u> Wnioskodawca wskazał; „(...) w analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALY w przypadku obydwu porównywanych technologii): cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia; komparator o najniższym CER jest komparatorem o najniższym koszcie. Jednoznacznie wykazano,
„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).”		
„Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6,		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
powinny być przedstawione w następujących wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia)"		<p>że w przypadku analizy minimalizacji kosztów dla wnioskowanej technologii względem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej w celu otrzymania wniosków zgodnych nie jest konieczne wprowadzenie dodatkowych parametrów niepewnych w celu kalkulacji CER."</p> <p>„(...) W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia."</p>
„Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust.6 pkt 2 Rozporządzenia).”	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„(...) W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono kalkulacji CER-ów, ale wyjaśniono i udowodniono (por. rozdział 3.4. analizy ekonomicznej wnioskodawcy) brak potrzeby kalkulacji tego parametru dla rozważanego problemu decyzyjnego, mając na uwadze uzyskanie takich samych wyników i wniosków z analizy jak zgodnie z zapisami §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia."</p>
„Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia).”	NIE	
„Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanego przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia).”	NIE	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.4. Analizy ekonomicznej techniką analityczną adekwatną dla rozważanego problemu decyzyjnego była analiza minimalizacji kosztów. W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów i założeń mających wpływ na wyniki zdrowotne pacjentów z wnioskowanej populacji. Tym samym zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przedstawiono wyłącznie wyniki „kosztowe” analizy, przyjmując brak zmian wyników zdrowotnych w trakcie realizacji każdego scenariusza analizy wrażliwości. Uznano tym samym, że wyniki zdrowotne raportowane w analizie podstawowej (...) dotyczą również każdego ze scenariuszy analizy wrażliwości.”</p>
<b>W ramach wskazania źródeł danych</b>		
„Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca uzasadnił podejście do sposobu prezentacji piśmiennictwa. Dodatkowo przekazał wykaz referencji bezpośrednio referowanych w poszczególnych raportach przedstawiono poniżej.
„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).”	TAK	Wnioskodawca objaśnił zakres wykorzystanych danych źródłowych. Analiza kliniczna (AK) zawierała nieprecyzyjne wskazanie źródeł informacji wykorzystanych w procesie identyfikacji badań klinicznych – proces wyszukiwania bezpośrednio konsultowano z przedstawicielami wnioskodawcy.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono informacji nt. interpretacji wyników uzyskiwanych przy użyciu skali MSFC (Wytyczne punkt 2.5.)

### Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych tylko częściowo odpowiada populacji docelowej z wniosku (Wytyczne punkt 3.1.3.)

### Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów (Wytyczne punkt 4.5.).
  - W ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu dotyczącego kosztu podawania natalizumabu SC
- Nie przedstawiono założeń dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie (Wytyczne punkt 4.7.)
  - Dla poszczególnych kategorii kosztów nieróżniących nie przedstawiono uzasadnienia oraz założeń.
  - Nie oszacowano współczynnika dyskontynuacji leczenia dla natalizumabu.

**Analiza wpływu na budżet:** nie zidentyfikowano

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>DELIVER</b>	Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2016; 56(10):1254-1262 NCT00559702 <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559702">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559702</a>
<b>REFINE</b>	Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2021; 14 DOI: 10.1177/13524585211003020 Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. ^7th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 18-25 kwiecień. 2015. Waszyngton. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). <i>European Journal of Neurology.</i> 2015;22:49. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.12805</a> EudraCT Number 2010-024000-10 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024000-10/BE/NCT01405820">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024000-10/BE/NCT01405820</a> <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820</a>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AAN 2018</b>	AAN Summary of Practice Guideline for Clinicians. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.
<b>ABN 2015</b>	Scolding N, Barnes D, Cader S, i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Pract Neurol</i> 2015;0:1–7.
<b>Canadian MS Working Group 2020</b>	Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. <i>Can J Neurol Sci.</i> 2020; 47: 437–455.
<b>ECTRIMS/EAN 2018</b>	Montalban X, Gold R, Thompson AJ, i wsp. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal.</i> 2018; 24(2) 96–120.
<b>CADTH 2021</b>	<a href="https://cadth.ca/index.php/natalizumab-1">https://cadth.ca/index.php/natalizumab-1</a> (dostęp: 25.10.2021)
<b>NICE 2019</b>	NICE Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways. 2019 <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-overview#content=view-node%3Anodes-okrelizumab&amp;path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml">https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-overview#content=view-node%3Anodes-okrelizumab&amp;path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml</a>
<b>PTN 2016</b>	Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2016; 12 (2): 80–95. ( <a href="https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/48570/37745">https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/48570/37745</a> ); (kwiecień 2021).

### Pozostałe publikacje

<b>AWA Gilenya</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).” AOTMiT nr OT.4351.37.2017 (BIP nr 114/2017)
<b>AWA Lemtrada</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35).” AOTMiT nr OT.4311.22.2018 (BIP nr 135/2018)
<b>AWA Mavenclad</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).” AOTMiT nr OT.4331.17.2018 (BIP nr 121/2018)
<b>AWA Ocrevus</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Cerdelga (eliglustat) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2).” AOTMiT nr OT.4331.31.2018 (BIP nr 157/2018)
<b>AWA Tecfidera</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego.” AOTMiT nr OT.4351.30/2014 (BIP nr 228/2014)
<b>AWA Tysabri</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35).” AOTMiT nr OT.4351.10.2016 (BIP nr 087/2016)
<b>ChPL Tysabri</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri (10.2021)
<b>FDA 2018</b>	FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-risk-factor-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-risk-factor-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml</a>
<b>FDA FAERS 2020</b>	FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020; <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event</a>

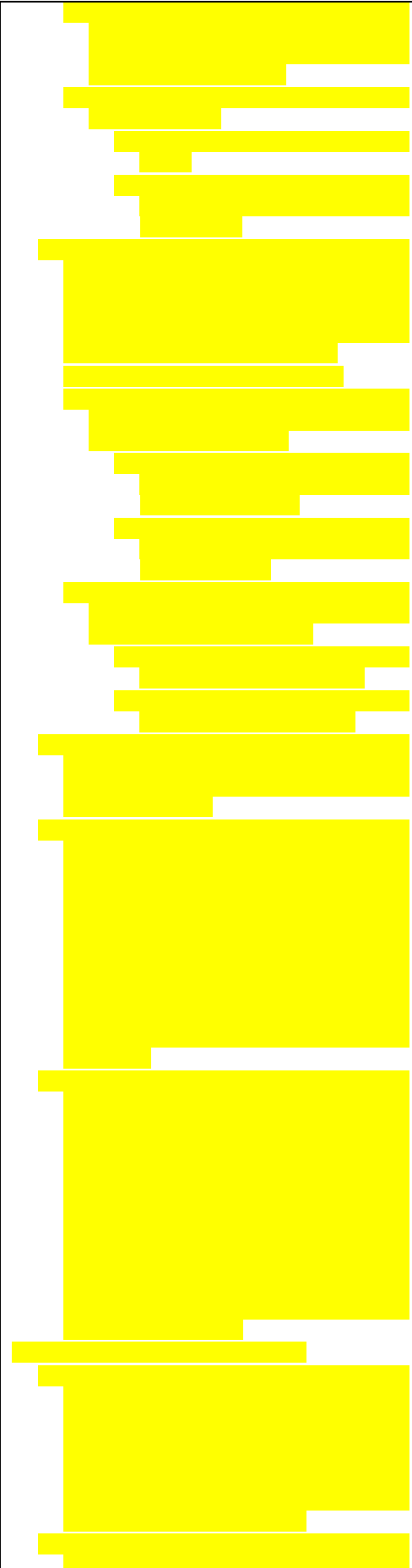
<b>Health Canada 2010</b>	Tysabri (natalizumab) – new safety information regarding progressive multifocal leukoencephalopathy (PLM) – for health professionals. May 2010. <a href="https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14629a-eng.php">https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14629a-eng.php</a>
<b>Kapica-Topczewska 2020</b>	Kapica-Topczewska K, et al. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. <i>Neurol Neurochir Pol</i> 2020; 54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020
<b>LAREB 2021</b>	Tysabri (natalizumab) reports submitted to Lareb. <a href="https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&amp;atc=L04AA23&amp;drug=TYSABRI+%28NATALIZUMAB%29">https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&amp;atc=L04AA23&amp;drug=TYSABRI+%28NATALIZUMAB%29</a>
<b>URPL 2016</b>	Natalizumab (Tysabri): aktualizacja środków minimalizacji ryzyka wystąpienia PML. 9 marca 2016. <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_DHCP_marzec2016.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_DHCP_marzec2016.pdf</a>
<b>Zalecenia EMA</b>	Potwierdzenie zaleceń mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri W przypadku pacjentów narażonych na większe ryzyko, należy rozważyć stosowanie częstszych badań rezonansem magnetycznym. <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_PL.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_PL.pdf</a> ; <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_EN.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Tysabri_Public_health_communication_EN.pdf</a> EMEA PRESS RELEASE EMEA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed 20.03.2008. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emea-concludes-new-advice-doctors-patients-tysabri-natalizumab-needed_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emea-concludes-new-advice-doctors-patients-tysabri-natalizumab-needed_en.pdf</a> Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri. 12.02.2016. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf</a> [European Medicines Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri. 21.01.2010. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-additional-measures-better-manage-risk-progressive-multifocal_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-additional-measures-better-manage-risk-progressive-multifocal_en.pdf</a> PRESS RELEASE European Medicines Agency recommends update of product information of Tysabri and risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) 25.08.2008. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-update-product-information-tysabri-risk-progressive-multifocal_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-update-product-information-tysabri-risk-progressive-multifocal_en.pdf</a>
<b>Zalecenia EMA PRAC</b>	Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 10-13 kwietnia 2016 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-may-2016-prac_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-10-13-may-2016-prac_pl.pdf</a> Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 4–7 maja 2015 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-4-7-may-2015-prac_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-4-7-may-2015-prac_pl.pdf</a> Informacja z dnia 17.03.2016 r. w sprawie zaleceń EMA mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia zakażenia mózgu PML w trakcie stosowania leku Tysabri. <a href="http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-17032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka">http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-17032016-r-w-sprawie-zalece%C5%84-ema-maj%C4%85cych-na-celu-zminimalizowanie-ryzyka</a>

## 15. Załączniki

### Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTOWANE]	<p><b>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawki w programie</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawki należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) Dla postaci rzutowo-remisyjnej: rezonans magnetyczny z kontrastem; Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>2) Dla postaci pierwotnie postępującej (dotyczy okrelizumabu): rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu; Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>4) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i nerek oraz w przypadku alemtuzumabu tarczycy;</p> <p>5) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>6) Badanie ogólne moczu, a w przypadku alemtuzumabu - badanie moczu z m kroskopową oceną osadu;</p> <p>7) Badanie EKG - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>8) Częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>9) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) Konsultacja kardiologiczna u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca - dotyczy fingolimodu;</p> <p>11) Konsultacja okulistyka - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka - dotyczy fingolimodu;</p> <p>12) Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). W razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia - dotyczy fingolimodu lub kładrybiny w tabletkach;</p> <p>13) Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6</p>



		<p>miesiące przed rozpoczęciem leczenia - dotyczy fingolimodu;</p> <p>14) Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML - dotyczy natalizumabu;</p> <p>15) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - dotyczy alemtuzumabu lub kładrybiny w tabletkach;</p> <p>16) Badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHBc Total i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych - dotyczy okrelizumabu;</p> <p>17) Konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>18) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc - dotyczy okrelizumabu;</p> <p>19) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi - dotyczy okrelizumabu.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia powinni obowiązkowo zapoznać się z materiałami edukacyjnymi w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p><b>2. Inicjacja leczenia</b></p> <p>1) Fingolimod</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Przy rozpoczynaniu leczenia, jak również po jego okresowym przerwaniu należy zastosować sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2) Natalizumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3) Alemtuzumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach hospitalizacji. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>4) Okrelizumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>5) Kładrybina w tabletkach</p> <p>Inicjacja leczenia może być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź poradni przyszpitalnej. Należy zastosować sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Monitorując leczenie fingolimodem lub natalizumabem lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kładrybiną w tabletkach należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>
--	--	---



<p><b>2. Kryteria zamiany leków w programie</b></p> <p>W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, lub w przypadku nieskuteczności leczenia dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>Kryterium wyłączenia z programu leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przejście w postać wtórnie postępującą;</li> <li>2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia;</li> <li>3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</li> <li>4) W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia,</li> <li>b) w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>4. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem lub natalizumabem, lub okrelizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.</p> <p>Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 początkowych kursów leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.</p> <p>Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje dwa cykle leczenia kladrybiną w tabletkach - pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy cykl leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała - zgodnie z</p>		<p><b>3.1. Monitorowanie leczenia fingolimodem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;</li> <li>2) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych i bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;</li> <li>3) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</li> <li>4) Badanie ogólne moczu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</li> <li>5) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</li> <li>6) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;</li> <li>7) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia;</li> <li>8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego.</li> </ol> <p><b>3.2. Monitorowanie leczenia natalizumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące;</li> <li>2) Badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;</li> <li>3) Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</li> <li>4) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</li> <li>5) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;</li> <li>6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy;</li> <li>7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zacerwienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem;</li> <li>8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego;</li> <li>9) W przypadku terapii natalizumabem u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub</li> <li>b) pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni</li> </ol> </li> </ol>
---	--	--

<p>Charakterystyką Produktu Leczniczego. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną w tabletkach w roku 3. i 4. W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kładrybiny w tabletkach. Czas obserwacji powinien wynosić 48 miesięcy po ostatnim podaniu leku z kontrolą co 6 miesięcy. Ocena skuteczności leczenia kładrybiną w tabletkach powinna być przeprowadzona po podaniu pełnej dawki leku, po dwóch cyklach leczenia. W przypadku, gdy stan pacjenta po podaniu pierwszego cyklu pogorszy się w stosunku do stanu sprzed podania leku, lekarz może rozważyć zmianę leczenia zgodnie z punktem 2 kryteriów zamiany leków w programie. Za brak skuteczności leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem (w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej), lub kładrybiną w tabletkach uzasadniająca zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Liczba i ciężkość rzutów:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub</li> <li>b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia;</li> </ol> </li> <li>2) Progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,</li> <li>b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</li> </ol> </li> <li>3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li> <li>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</li> </ol> </li> </ol> <p>Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem (w przypadku postaci pierwotnie postępującej) przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wystąpienie nieskuteczności leczenia definiowanej jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub</li> <li>2) EDSS powyżej 8.</li> </ol> <p><b>5. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</b></p> <p>Leczenie fingolimodem lub natalizumabem, lub okrelizumabem może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 oraz kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.</p>		<p>natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku <math>\leq 0,9</math> i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata.</p> <p><b>3.3. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;</li> <li>2) Morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny w surowicy i badanie moczu z mikroskopową oceną osadu, co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych;</li> <li>3) Stężenie TSH w surowicy co 3 miesiące. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych;</li> <li>4) U pacjentek przeprowadzenie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV;</li> <li>5) Badanie rezonansu magnetycznego - do decyzji lekarza prowadzącego.</li> </ol> <p>Badania należy kontynuować do 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia alemtuzumabem. Przed drugim podaniem alemtuzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy oraz badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirusii HBV i HCV oraz RTG klatki piersiowej.</p> <p><b>3.4. Monitorowanie leczenia okrelizumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;</li> <li>2) Badanie morfologii krwi - przed każdym podaniem leku;</li> <li>3) Badanie ogólne moczu oraz test ciążowy - przed każdym podaniem leku;</li> <li>4) Badanie funkcji nerek i wątroby - przed każdym podaniem leku;</li> <li>5) Badanie HBsAg, antyHBcAg - przed każdym podaniem leku;</li> <li>6) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego - dotyczy stosowania okrelizumabu w postaci rzutowo-remisyjnej.</li> </ol> <p><b>3.5. Monitorowanie leczenia kładrybiną w tabletkach</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata leczenia.</li> <li>2) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku - 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup>;</li> <li>3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS - przed kolejnym kursem leku;</li> <li>4) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów - przed kolejnym kursem leku;</li> <li>5) Oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy - przed kolejnym kursem leku;</li> <li>6) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym - przed kolejnym kursem leku;</li> </ol>
--	--	---

		<p>7) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - przed kolejnym kursem leku;</p> <p>8) Wizyta kontrolna, co 6 miesięcy z oceną stanu klinicznego - w kolejnych latach (do 48 miesięcy po ostatniej dawce);</p> <p>9) MRI - zalecane raz na rok.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ - informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

## Załącznik 2. Skala EDSS

### Skala EDSS

Do oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS wykorzystuje się najczęściej Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'ego (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS). Niesprawność ocenia się na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu oraz poziomu samoopieki chorego. Ocena obejmuje 8 podskal opisujących sprawność układów funkcjonalnych: mózdkowego, pnia mózgu, piramidalnego, czuciowego, wzrokowego, umysłowego, jelit i pęcherza moczowego oraz zmiany neurologiczne związane z stwardnieniem rozsianym. Funkcjonowanie każdego z układów oceniane jest od 0 do 5 lub 6, gdzie 0 oznacza brak zaburzeń, a 5/6 oznacza ciężkie upośledzenie. Punkty otrzymane z podskal są przeliczane na wynik końcowy EDSS, stanowiący od 0 do 10. Wartość wyniku łącznie wraz ze stopniem niepełnosprawności pacjenta i podaje się ją z dokładnością do 0,5. Wynik od 1 do 4,5 świadczy o pacjencie zdolnym do samodzielnego poruszania się. Wyższa wartość w skali EDSS ( $\geq 5$ ) odnosi się do chorych o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności. Szczegółowy opis skali i jej wyników został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 53. Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS)

Liczba punktów	Opis
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1,0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)
1,5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt w >1 UF)
2,0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2,5	Łagodne upośledzenie jedno UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3,0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie.
3,5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielkie (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 UF, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie.
4,0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m.
4,5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielkiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m.
5,0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5,5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6,0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem (>3 pkt w >2 UF)
6,5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF)

<b>7,0</b>	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
<b>7,5</b>	Niezdolność do wykonania więcej niż kilku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzenia z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie (>4 pkt w >1 UF)
<b>8,0</b>	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (>4 pkt w >1 UF)
<b>8,5</b>	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (>4 pkt w >1 UF)
<b>9,0</b>	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (>4 pkt w >1 UF)
<b>9,5</b>	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/połykania (>4 pkt w prawie wszystkich UF)
<b>10,0</b>	Zgon spowodowany MS

Źródło: AWA OT.4231.20.2021