

Rekomendacja nr 123/2021

z dnia 12 listopada 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu określonym w programie lekowym „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego [REDACTED]

[REDACTED] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu określonym w programie lekowym „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego [REDACTED] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem** [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tysabri (natalizumab) jest aktualnie finansowany w programie lekowym B.46 w postaci do podania dożylnego (IV). Oceniany wniosek dotyczy natalizumabu w postaci do podania podskórnego (S.C.) i zgodnie z założeniami ma stanowić kolejną opcję w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wnioskodawca dokonał w analizach bezpośredniego porównania natalizumabu S.C. względem natalizumabu IV na podstawie badań RCT (REFINE, DELIVER). Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem (REFINE) oraz dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem (DELIVER). Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego. W populacji pacjentów

wcześniej leczonych natalizumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych: łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI; nawrót choroby; pogorszenie stopnia niepełnosprawności, a w przypadku oceny rocznego wskaźnika rzutów nie było możliwości przeprowadzania analizy statystycznej ww. wyników. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem nie raportowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: roczny wskaźnik rzutów; ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; zmiany w obrazie MRI. W przypadku oceny stopnia niepełnosprawności, w skali oceny stanu funkcjonalnego MSCF (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast raportowano istotny statystycznie wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab S.C. wg skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. Expanded Disability Status Scale).

Profil bezpieczeństwa natalizumabu w obu formach, oceniany na podstawie wymienionych wyżej badań był zbliżony a różnice nie były istotne statystycznie (poza istotnie mniejszym ryzykiem zaburzeń w obrębie układu nerwowego i bólów głowy).

Brak jest danych dotyczących efektywności praktycznej. Należy również zaznaczyć, że wnioskowany program lekowy dotyczy populacji od 12 lat, natomiast badania włączone do analizy obejmują pacjentów dorosłych. Zatem brak jest możliwości wnioskowania na temat skuteczności ocenianej technologii w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, stosowanie natalizumabu SC podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu IV podawanego dożylnie [redacted] Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, w szczególności w zakresie założeń dotyczących wyboru metody analitycznej oraz sposobu finansowania wnioskowanej technologii.

Zgodnie z odnalezioną informacją na stronie <https://polpharmabiologics.com/pl/portfolio-i-wspolpraca/produkty-biopodobne> aktualnie w Polsce trwają badania dotyczące biopodobnego natalizumabu w postaci dożylniej. Powyższa informacja może mieć znaczenie w procesie negocjacji warunków refundacyjnych i cenowych.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] wynikają z niższego kosztu podawania pacjentowi natalizumabu podskórnie. Analiza wrażliwości wskazuje, że przy zrównaniu kosztów podawania obu postaci leków, wprowadzenie do refundacji natalizumabu S.C. będzie miało neutralny wpływ na budżet. Ponadto ograniczenie analizy stanowią założenia wnioskodawcy w zakresie oszacowania populacji docelowej.

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (natalizumab w postaci podskórnej).

Reasumując, należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością. Na podstawie dostępnych danych terapia w populacji leczonej natalizumabem będzie mieć

najprawdopodobniej neutralny wpływ na budżet. Zgodnie z opiniami ekspertów wprowadzenie podskórnej postaci leku będzie się wiązać z korzyściami zarówno dla personelu medycznego i pacjentów, ze względu na wygodniejszą i mniej obciążającą procedurę podania leku w postaci SC w porównaniu do postaci IV. Zatem, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, w szczególności wskazujące na brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej drogi podania natalizumabu, uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych pod warunkiem

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawką zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN: 05713219560252, proponowana cena zbytu netto wynosi:

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1116.0, Natalizumab.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wielogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. 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 postaci kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS);
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS);
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS);
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS).

Liczba pacjentów w Polsce dotkniętych MS szacowana jest na ok. 45 tys. Ocenia się, że postać rzutowo-remisyjna (RRMS) występuje u około 80% chorych. Na SM najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat. Choroba skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach programu lekowego B.46. finansowane ze środków publicznych są następujące leki modyfikujące przebieg choroby:

- w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [redacted] [redacted] natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina;
- w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [redacted] [redacted] natalizumab (jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimod, alemtuzumab oraz kladrybina.

Wnioskodawca jako komparator spośród ww. leków finansowanych obecnie w programie lekowym B.46 przyjął natalizumab podawany dożylnie. Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tysabri (natalizumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

1. z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. disease modifying therapy, DMT) lub
2. 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. Magnetic Resonance Imaging, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) obejmuje leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]

[redacted] Uzgodniony program lekowy B.46 dotyczy populacji od 12 lat, a zgodnie z ChPL produkt leczniczy Tysabri wskazany jest u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. [redacted]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono dwa badania RCT dotyczące ocenianej technologii:

- REFINE (Trojano 2021) – badanie II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnie (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV. Liczba pacjentów ogółem w badaniu N=290, w tym w grupie otrzymującej natalizumab SC (300 mg co 4 tyg.) n=45, w grupie otrzymującej natalizumab IV (300 mg co 4 tyg.) n=54, które są przedmiotem niniejszej analizy. Okres obserwacji: 72 tygodnie, w tym 60 tygodni okresu randomizowanej, zaślepionej fazy badania oraz 12 tygodni okresu dalszej obserwacji, w której wszyscy pacjenci otrzymywali natalizumab IV w dawce 300 mg co 4 tygodnie.
- DELIVER (Plavina 2016– - badanie 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. Liczba pacjentów: w grupie otrzymującej natalizumab SC (300 mg co 4 tyg.) n=12, w grupie otrzymującej natalizumab IV (300 mg co 4 tyg.) n=12. Okres obserwacji: w przypadku RRMS – 32 tygodnie (I faza [pojedyncza dawka natalizumabu, analiza farmakokinetyczna (ang. *analysis of pharmacokinetic*, PK) i farmakodynamiczna (ang. *analysis of pharmacodynamic*, PD)] – 8 tygodni; II faza – 24 tygodnie).

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).

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w przypadku REFINE i DELIVER wykazała niejasne ryzyko błędu dla większości domen. Warto dodać, że dla badania DELIVER wysokie ryzyko błędu odnotowano dla domen: zaślepienie uczestników i personelu medycznego oraz zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych. Natomiast w badaniu REFINE wysokie/niejasne dla domen: zastosowana metoda randomizacji i zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji.

Skuteczność

Ocenę skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem na podstawie badania REFINE oraz dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem w oparciu o badanie DELIVER. Przedstawiono także podsumowanie wyników w zakresie analizy profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem (badanie REFINE)

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*)

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 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. Różnica nie była istotna statystycznie.

Po upływie 60 tygodni leczenia, u jednego pacjenta z grupy badanej oraz 4 chorych z grupy kontrolnej wykazano ≥ 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.

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

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie konieczności kwalifikacji do leczenia ratunkowego ze względu na występujące zmiany w obrazie MRI.

Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między natalizumabem podawanym podskórnym oraz dożylnym w zakresie ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w czasie randomizowanej fazy badania, niezależnie od przyczyny oraz powodu: nawrotu choroby, nowych zmian Gd+, potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności.

- Roczny wskaźnik rzutów

Roczny wskaźnik rzutów (nieadjustowany) wyniósł w grupie leczonej natalizumabem podawanym podskórnym 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 ww. wyników.

- 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.

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

Stopień niepełnosprawności w badaniu oceniano za pomocą skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. *Expanded Disability Status Scale*).

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.

Ponadto przedstawiono wyniki analizy 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)

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- 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*).

Zgodnie z wynikami badania 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 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 wg skali EDSS. 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 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 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.

- Zmiany w obrazie MRI

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic 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.

Ponadto przedstawiono wyniki analizy 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.

Bezpieczeństwo

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 statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem SC a natalizumabem IV w okresie obserwacji wynoszącym 60 tygodni 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.

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 [redacted], podczas stosowania natalizumabu S.C. 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 krwiaka 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 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 SC w porównaniu do natalizumabu IV (OR=9,67 [1,31; 71,41]). Parametr, NNH wyniósł 11, co oznacza, że u 1 na 11 pacjentów leczonych natalizumabem SC zamiast

natalizumabem IV wystąpi nawrót choroby w okresie 60 tyg. leczenia. Niemniej jednak nie podano dokładnej definicji co kwalifikowano jako nawrót choroby w ramach oceny bezpieczeństwa, wg wnioskodawcy 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.

Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących natalizumab w postaci iniekcji podskórnych, jak i drogą infuzji dożylniej 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)

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Informacje na podstawie ChPL

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%).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tysabri na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

FDA opublikowało „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. 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.

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 jednak na uwadze, że powyższe informacje dotyczą postaci dożylniej, gdyż postać podskórna nie jest zarejestrowana w FDA.

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy związane są z następującymi aspektami:

- Wnioskowany program lekowy dotyczy populacji od 12 lat, natomiast badania REFINE i DELIVER obejmują populację pacjentów dorosłych. Zatem brak jest możliwości wnioskowania na temat skuteczności ocenianej technologii w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat.
- Kryteria włączenia pacjentów do badań REFINE i DELIVER i kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.46 nie są w pełni zgodne.
- Okres leczenia i obserwacji w badaniu DELIVER był stosunkowo krótki (32 tygodnie). Ponadto, interpretując wyniki badania 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. W badaniu nie przedstawiono informacji o zastosowanym podejściu do testowanej hipotezy: *superiority* czy *non-inferiority*, badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy analizowanymi grupami.
- Badania DELIVER i REFINE stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, zatem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca nie przeprowadził kalkulacji CER i jednocześnie nie oszacował ceny, 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-żyteczności.

Urzędowa cena zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej nie jest wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej wynosi [REDACTED].

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii natalizumabem (Tysabri) podawanym podskórnie (ang. *subcutaneous*, SC) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA).

Założenia analizy:

- komparatory: natalizumab (Tysabri) podawany dożylnie (ang. intravenous, IV);
- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: 1 rok (około 13,045 28-dniowych cykli podawania porównywanych leków).
- uwzględnione koszty: leków oraz podania leków.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie jest [redacted], z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame.

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości, w ramach której badano wpływ alternatywnych wartości dotyczących długości horyzontu czasowego, odsetków podawania natalizumabu IV dożylnie oraz natalizumabu SC podskórnie w trybie ambulatoryjnym oraz kosztów podawania natalizumabu dożylnie IV.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, w szczególności z zakresie założeń dotyczących wyboru metody analitycznej oraz sposobu finansowania wnioskowanej technologii. W zidentyfikowanych badaniach nie oceniano korzystnych konsekwencji związanych z drogą podawania natalizumabu SC vs IV.

Ponadto brak danych dotyczących Polski - nie są dostępne badania obserwacyjne przedstawiające koszty opieki i koszty podawania analizowanych leków wśród chorych z Polski.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- horyzont czasowy: 2-letni (2022-2023);
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri SC, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów obarczonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu, która obejmowała analizę 36 alternatywnych scenariuszy w wariancie uwzględniającym RSS i bez RSS.

Największy wpływ na wyniki analizy miały parametry dotyczące liczebności populacji,

Jedynie w 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

Ograniczenia

Do podstawowych ograniczeń analizy należą następujące kwestie

- Wpływ na budżet oszacowano 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
- W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższymi ograniczeniami analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

głównym czynnikiem mającym wpływ na wynik jest koszt podawania leku – dla natalizumabu podawanego dożylnie przyjęto rozliczanie jako „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, która jest wyceniana drożej niż założona dla natalizumabu podawanego podskórnie, gdzie założono, że będzie rozliczany w trybie ambulatoryjnym („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”). Tym samym,

wynikają z niższego kosztu podawania pacjentowi natalizumabu podskórnie. Analiza wrażliwości wskazuje, że przy zrównaniu kosztów podawania obu postaci leków, wprowadzenie do refundacji natalizumabu SC będzie miało neutralny wpływ na budżet.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do programu lekowego

Podsumowując, w opinii jednego z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję 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.

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

Szczegółowe komentarze ekspertów klinicznych przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- Canadian MS Working Group, 2020 (Kanada);
- National Institute for Health and Clinical Excellence, 2019 (Wlk. Brytania);
- European Academy of Neurology i European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis, 2018 (Europa);
- American Academy of Neurology, 2018 (USA);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2016 (Polska);
- **Association** of British Neurologists, 2015 (Wlk. Brytania).

Podsumowując, 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.

Szczegółowy opis poszczególnych rekomendacji znajduje się w Analizie Weryfikacyjnej Agencji

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leku Tysabri (natalizumab) w postaci do podania SC. Jedynie na stronie kanadyjskiej 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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1319.2021.10.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Tysabri

(natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN: 05713219560252, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego

lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 123/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.41.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Data ukończenia: 28 października 2021 r.