



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tysabri (natalizumab) w postaci dożyłnej
w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.13.2022

Data ukończenia: 29.04.2022 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., N 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

A22	interferon beta 1A à 22 µg
A30	interferon beta 1A à 30 µg
A44	interferon beta 1A à 44 µg
B1B	interferon beta 1B
95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALE	alemtuzumab
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	roczny wskaźnik nawrotów
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDP	potwierdzona progresja niepełnosprawności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLA	kladrybina
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMF	fumaran dimetylu
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. Disease Modifying Drugs)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Fin	fingolimod
GA	octan glatirameru
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
Gd+	zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
M	mediana
max	maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MD	różnica średnich (mean difference)
min	minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. Magnetic Resonance Imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NAT	natalizumab
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
OCR	okrelizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEG	peginterferon beta 1A
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
RES MS	postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby (z ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty (Dz.U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SM	stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis Multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
SWIAD	baza świadczeń NFZ
TER	teryflunomid
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
X	średnia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	18
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	18
3.3.2. Liczebność populacji	19
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne – udziały technologii	20
3.3.4. Wysokość refundacji u pacjentów leczonych w programach lekowych stwardnienia rozsianego	26
3.3.5. Czas przeżycia pacjentów	29
3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	31
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	35
3.5. Refundowane technologie medyczne	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	38
4. Ocena analizy klinicznej	39
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	39
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	40
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej	44
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	48
4.2.1.1. Porównanie pośrednie z interferonem beta, octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem	48

4.2.1.2.	Porównanie pośrednie z kładrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem.....	52
4.2.1.3.	Porównanie bezpośrednio natalizumabu z interferonem beta	54
4.2.1.4.	Porównanie bezpośrednio z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru (badania retrospektywne)	54
4.2.1.5.	Porównanie bezpośrednio natalizumabu z fingolimodem, kładrybiną, alemtuzumabem (badania retrospektywne).....	55
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	57
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	57
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.03.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3720.2021.9.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), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. à 15 ml (20 mg/ml),
GTIN: 05909990084333
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem
podawanym dożylnie”
-

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:

- Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300mg, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml)
– ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - porównanie z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46
-

Podmiot odpowiedzialny:

Biogen Netherlands B.V.
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 3.03.2022 r., znak PLR.4500.3720.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT 3.03.2022 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 i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300mg, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), GTIN: 05909990084333

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.03.2022 r., znak OT.4231.13.2022.MKS.7 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.04.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ A. et al., Analiza problemu decyzyjnego. Tysabri (natalizumab 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby, Kraków, lipiec-listopad 2021
- ██████████ et al., Analiza kliniczna. Tysabri (natalizumab 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby, Kraków, lipiec-listopad 2021
- ██████████. Analiza ekonomiczna. Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Kraków, październik 2021
- ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego, Kraków, październik 2021
- ██████████ Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu Tysabri (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby, Kraków, październik 2021
- Tysabri (natalizumab) w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby - porównanie z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46, Kraków, kwiecień 2022

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka á 15 ml, GTIN: 05909990084333
Kod ATC	L04AA23, leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	natalizumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) natalizumabem podawanym dożylnie”
Dawkowanie	<p>Produkt Tysabri 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie.</p> <p>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 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 tego produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).</p>
Droga podania	Dożylna (wlew dożylny)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.</p> <p>Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni 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 $\alpha 4\beta 1$ 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. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>Na podstawie związków PK/wiązania z integryną $\alpha 4\beta 1$ ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną $\alpha 4\beta 1$ wynosi 2,04 mg/l w oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny i farmakodynamiczny. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną $\alpha 4\beta 1$ po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnie lub dożylnie. Średnia PD (wysycenie alfa-4 na limfocytach jednojądrzastych) dla schematów podawania dożylnego Q6W i Q4W była podobna, z różnicą procentową średniego wysycenia alfa-4 w zakresie od 9% do 16%.</p>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	27.06.2006 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. disease modifying therapy, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Magnetic Resonance Imaging, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Tysabri

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące zastosowania natalizumabu w RRSM

Oceniana technologia, nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Tysabri, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, zlecenie nr 123/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2021 z dnia 8 listopada 2021 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg (...) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do programu lekowego, (...) finansowanie ze środków publicznych formy podskórnej powinno być warunkowane obniżeniem jej ceny, poniżej aktualnej ceny postaci dożylniej.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest nowa postać farmaceutyczna do podań podskórnych produktu leczniczego Tysabri, która ma być włączona do programu leczenia stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej finansowana ze środków publicznych jest postać dożylna leku. Przedstawione dane kliniczne, pochodzące z badań klinicznych umiarkowanej jakości wskazują, że obie formy dożylna i podskórna charakteryzują się porównywalną skutecznością jak i profilem bezpieczeństwa. Należy jednakże zwrócić uwagę, że badania porównawcze były prowadzone na stosunkowo niewielej populacji z rocznym okresem obserwacji. (...) Niemniej w świetle braku danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej drogi podania finansowanie ze środków publicznych powinno być warunkowane obniżeniem ceny poniżej aktualnej ceny postaci dożylniej.</p>
Tysabri, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, zlecenie nr 123/2021	Rekomendacja nr 123/2021 z dnia 12 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg (...) we wskazaniu określonym w programie lekowym „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego [] lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem []</p>

Oceniana technologia, nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>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 [REDACTED].</p>
<p>Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, zlecenie nr 087/2016</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (...) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej jako leku wydawanego bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionej propozycji dzielenia ryzyka i uważa, że powinien zostać przedstawiony taki instrument, który zapewni efektywność kosztową we wszystkich scenariuszach i ograniczy negatywny wpływ na budżet.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></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 rozszerzenie grupy pacjentów o tych, którzy dotąd nie kwalifikowali się do leczenia z uwagi na obecność przeciwciał anty-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>Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, zlecenie nr 087/2016</p>	<p>Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (...) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></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 dowiedzionej skuteczności i ma stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo, chociaż brak jest danych klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie NAT z aktywnymi komparatorami, w szczególności z fingolimodem.</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>Eksperti wskazują, że powinna istnieć możliwość kontynuowania terapii u pacjentów, dla których dla których leczenie natalizumabem jest skuteczne.</p>

Oceniana technologia, nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		<p>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 wariancie 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 wariancie z RSS, stosunkowo niewielki wpływ na budżet płatnika, a w pierwszych latach nawet oszczędności NFZ. Należy jednak podkreślić, że przy zmianie parametrów analizy (takich jak koszt komparatorów i stopień przejścia rynku) wpływ na budżet płatnika może być większy niż obliczony w analizie. Zaproponowany instrument podziału ryzyka (RSS) jest niewystarczający, gdyż nie zapewnia efektywności kosztowej we wszystkich wariantach oszacowań, na co zwróciła uwagę również Rada Przejrzystości. Ponadto, proponowany RSS nie zabezpiecza płatnika przed ewentualnym niekontrolowanym wzrostem wydatków, spowodowanych większą liczebnością populacji niż to przedstawiono w oszacowaniach.</p>
<p>m.in. Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg zlecenie nr 134/2015</p>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku</p>	<p>(...) Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego TYSABRI (natalizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (...), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż. Rada zaleca jednocześnie ponowną ocenę zasadności refundacji leku po upływie 2 lat i rozważenie utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pediatrycznej lub kwalifikacji dzieci do leczenia przez zespół ekspertów. Zdaniem Rady brak jest obecnie alternatywy dla stosowania natalizumabu w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>(...) wobec braku alternatywnych metod leczenia we wnioskowanej populacji, w kontekście dostępnych danych klinicznych zastosowanie natalizumabu jest uzasadnione. (...)</p>
<p>Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, zlecenie nr 104/2012</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Rada nie akceptuje przedstawionej [redacted] i uważa, że powinien [redacted], który zapewni kosztowo efektywny sposób finansowania.</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Tysabri (natalizumab) jest znanym i ze względu na skuteczność akceptowanym na całym świecie, dość drogim lekiem, stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem: poprzez blokowanie integralny alfa 4 ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie Tysabri podawanym raz w miesiącu, prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Ma to wpływ na mniejszą liczbę hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia, co jest szczególnie ważne dla chorych w młodym wieku, których najczęściej atakuje ta nieuleczalna choroba.</p>

Oceniana technologia, nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, zlecenie nr 104/2012	Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym ze złożonym wnioskiem, wydawanego pacjentom bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego, z utworzeniem odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Z uwagi na potwierdzoną skuteczność kliniczną Tysabri jest lekiem powszechnie stosowanym w świecie w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest to lek innowacyjny, będący pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem: poprzez blokowanie podjednostek $\alpha 4$ 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, korzyść i ryzyko podawania natalizumabu są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i pacjenta.</p> <p>Z uwagi na wysokie koszty terapii natalizumabem, Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady Przejrzystości i uważa, że powinien zostać ustalony instrument podziału ryzyka, który pozwoli zapewnić kosztowo efektywny sposób finansowania wnioskowanego leczenia.</p> <p>W celu ograniczenia ryzyka związanego z terapią natalizumabem wskazane jest uzupełnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego, o [redacted], a dla optymalizacji kosztów, także utworzenie jednego programu leczenia drugiej linii stwardnienia rozsianego w Polsce.</p>

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	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa „1116.0, natalizumab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) natalizumabem podawanym dożylnie”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted text]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted text]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted text]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Analiza danych z rzeczywistej praktyki wykazała, że opakowanie natalizumabu zawierające 300 mg substancji czynnej w drugiej połowie 2021 roku kosztowało średnio 4 679,89 zł, w związku z czym [Redacted text].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

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

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

Obraz kliniczny

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

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

Tabela 6. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
<p>Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke’go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS</p>	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdzkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS</p> <p>1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż w jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p>

Nazwa skali	Opis skali
	<p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

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

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

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

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

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

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

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM¹.

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, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Źródło: AWA Mavenclad OT.4331.18.2018

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy, jak również brak szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii stwardnienia rozsianego w postaci określonej jak we wnioskowanym wskazaniu w Polsce oraz danych dotyczących wykorzystania zasobów: analizowanej technologii medycznej, zidentyfikowanymi technologiami alternatywnymi oraz świadczeń opieki zdrowotnej.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace dotyczące określenia liczebności i charakterystyki populacji prowadzono zasadniczo w obrębie danych gromadzonych w bazie SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń. W bazie zidentyfikowano wszystkich pacjentów, u których realizowano produkty kontraktowe właściwe dla programów lekowych B.29 oraz B.46:

- 03.0001.329.02 – leki w programie lekowym – leczenie stwardnienia rozsianego;
- 03.0000.329.02 – świadczenia w programach lekowych – leczenie stwardnienia rozsianego;
- 03.0001.346.02 – leki w programie lekowym – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego;
- 03.0000.346.02 – świadczenia w programach lekowych – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Wykorzystano dane dotyczące wszystkich pacjentów włączonych do programów lekowych B.29 oraz B.46. Ze względu na fakt, iż dane są zbierane od stycznia 2014 roku przyjęto, że zarówno czas leczenia w programie jak i rok wejścia do programu będą stanowić pacjenci u których sprawozdawano produkty jednostkowe od stycznia 2014 roku. Populację analizowano pod kątem liczby nowych pacjentów w zależności od roku sprawozdawczego, liczby pacjentów leczonych w danym roku kalendarzowym. Zakres danych objętych analizą: baza SWIAD – rodzaj i nazwa wykonywanych świadczeń, nazwa produktu kontraktowego, nazwa produktu jednostkowego, data początku oraz końca wykonywania danego świadczenia, płeć pacjenta, wiek w zaokrągleniu do pełnych lat w danym roku kalendarzowym, sprawozdawana krotność produktu jednostkowego (liczba miligram, mikrogram substancji), wartość sprawozdawana (rzeczywisty koszt poniesiony przez płatnika), data zgonu, czas obserwacji.

¹ Oszacowania ze strony internetowej PTSR, dostęp: sierpień 2018 r.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r.

Tabela 7. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programów B.29 i B.46, na przestrzeni lat 2014-2021

kategoria		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	suma
B.29	I. new	7 720	1 732	1 815	1 885	2 061	2 048	1 549	896	19 707
	I. lecz.		8 796	9 992	11 333	13 003	14 463	15 367	15 434	
B.46	I. new	616	303	250	294	239	274	495	284	2 755
	I. lecz.		834	997	1 236	1 288	1 471	1 909	2 061	
suma	I. new	8 039	2 023	2 062	2 158	2 287	2 311	2 015	1 170	20 404
	I. lecz.		9 327	10 718	12 196	13 929	15 600	16 907	17 266	
odsetek 1		3,69%	0,59%	0,15%	0,97%	0,57%	0,48%	1,44%	0,85%	10,09%
odsetek 2		-	3,25%	2,53%	3,06%	2,60%	2,14%	2,18%	1,33%	-

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

I. new – liczba pacjentów włączonych; I. lecz. – liczba pacjentów leczonych; odsetek 1 – odsetek pacjentów jednocześnie włączanych do programu B.29 i B.46; odsetek 2 – odsetek pacjentów leczonych w danym roku w ramach B.29 i B.46

Zidentyfikowano łącznie 20 404 pacjentów leczonych w programach właściwych dla stwardnienia rozsianego, 19 707 w ramach B.29 oraz 2 755 w ramach B.46, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a czerwcem 2021 roku, kobiety stanowiły (70%). Jako definicję pacjenta włączonego do programu lekowego przyjęto, że jest to nowy, niewystępujący wcześniej, identyfikator z rozliczoną co najmniej jedną jednostką produktu kontraktowego. W roku 2014 leczonych było 7,7 tys. pacjentów, w kolejnych latach liczba pacjentów kwalifikowanych i włączanych do leczenia wykazywała początkowo trend wzrostowy, jednak procent przyrostu populacji zmniejszał się w kolejnych latach, co może świadczyć o wysyceniu populacji docelowej. W roku 2015 odnotowano przyrost populacji leczonej w programie B.29 na poziomie 22% z kolei w roku 2020 przyrost wyniósł niespełna 9%. Pomimo trudnej sytuacji w roku 2020 związanej z epidemią koronawirusa SARS-CoV-2 nie odnotowano negatywnych zmian w funkcjonowaniu programu lekowego B.29 i B.46.

Tabela 8. Charakterystyka populacji leczonej w ramach programów lekowych B.29 i B.46 na przestrzeni lat 2014-2020 pod względem wieku pacjentów, w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

nr PL	Kobiety			Mężczyźni			Łącznie		
	I.pts	X	SD	I.pts	X	SD	I.pts	X	SD
2014									
B.29	5 397	38,34	10,08	2 323	37,08	9,67	7 720	37,96	9,97
B.46	410	34,54	9,08	206	35,04	8,71	616	34,70	8,97
2015									
B.29	6 197	39,11	10,34	2 599	37,89	10,01	8 796	38,74	10,26
B.46	558	36,04	9,29	276	35,47	9,10	834	35,84	9,23
2016									
B.29	7 043	39,79	10,53	2 949	38,31	10,12	9 992	39,35	10,43
B.46	658	36,54	9,49	339	36,33	9,46	997	36,47	9,48
2017									
B.29	7 962	40,38	10,73	3 371	38,75	10,39	11 333	39,89	10,65
B.46	827	37,14	9,52	409	37,14	9,54	1 236	37,14	9,53
2018									
B.29	9 085	40,86	10,87	3 918	39,04	10,57	13 003	40,31	10,81
B.46	844	37,80	9,63	444	37,12	9,42	1 288	37,56	9,56

nr PL	Kobiety			Mężczyźni			Łącznie		
2019									
B.29	10 186	41,33	11,04	4 277	39,69	10,73	14 463	40,83	10,97
B.46	966	37,98	9,94	505	37,23	9,55	1 471	37,71	9,81
2020									
B.29	10 783	41,82	11,24	4 584	40,15	10,95	15 367	41,31	11,18
B.46	1 230	38,56	10,36	679	38,17	10,15	1 909	38,42	10,29
2021									
B.29	10 807	42,31	11,43	4 627	40,71	11,08	15 434	41,83	11,35
B.46	1 328	39,09	10,70	733	38,74	11,07	2 061	38,96	10,83
łącznie	14 213	40,21	10,79	6 191	38,72	10,43	20 404	39,76	10,71

I.pts. – liczba pacjentów; *X* – średnia; *SD* – odchylenie standardowe populacji

Dla średniej obliczono odchylenie standardowe. Średni wiek pacjenta ze stwardnieniem rozсіяnym leczonego w ramach dwóch programów lekowych wyniósł 39,76 roku życia z odchyleniem standardowym 10,71. Uwagę zwraca fakt, że w każdym roku leczono nieznacznie młodszych mężczyzn. Najmłodszym włączonym do leczenia pacjentem była 5 letnia dziewczynka leczona od 2017 roku, z kolei najstarszym włączonym pacjentem była 80 letnia kobieta leczona od 2019 roku. Mediana wieku pacjentów zawiera się w przedziale między 33 a 38 lat, nie wykazując trendu wzrostowego lub spadkowego na przestrzeni analizowanego zakresu czasu. Wiek populacji wykazywał tendencję wzrostową, średnia w 2014 roku wyniosła 37,84 roku życia, 6 lat później, w 2020 roku wyniosła 41,16 r.ż.

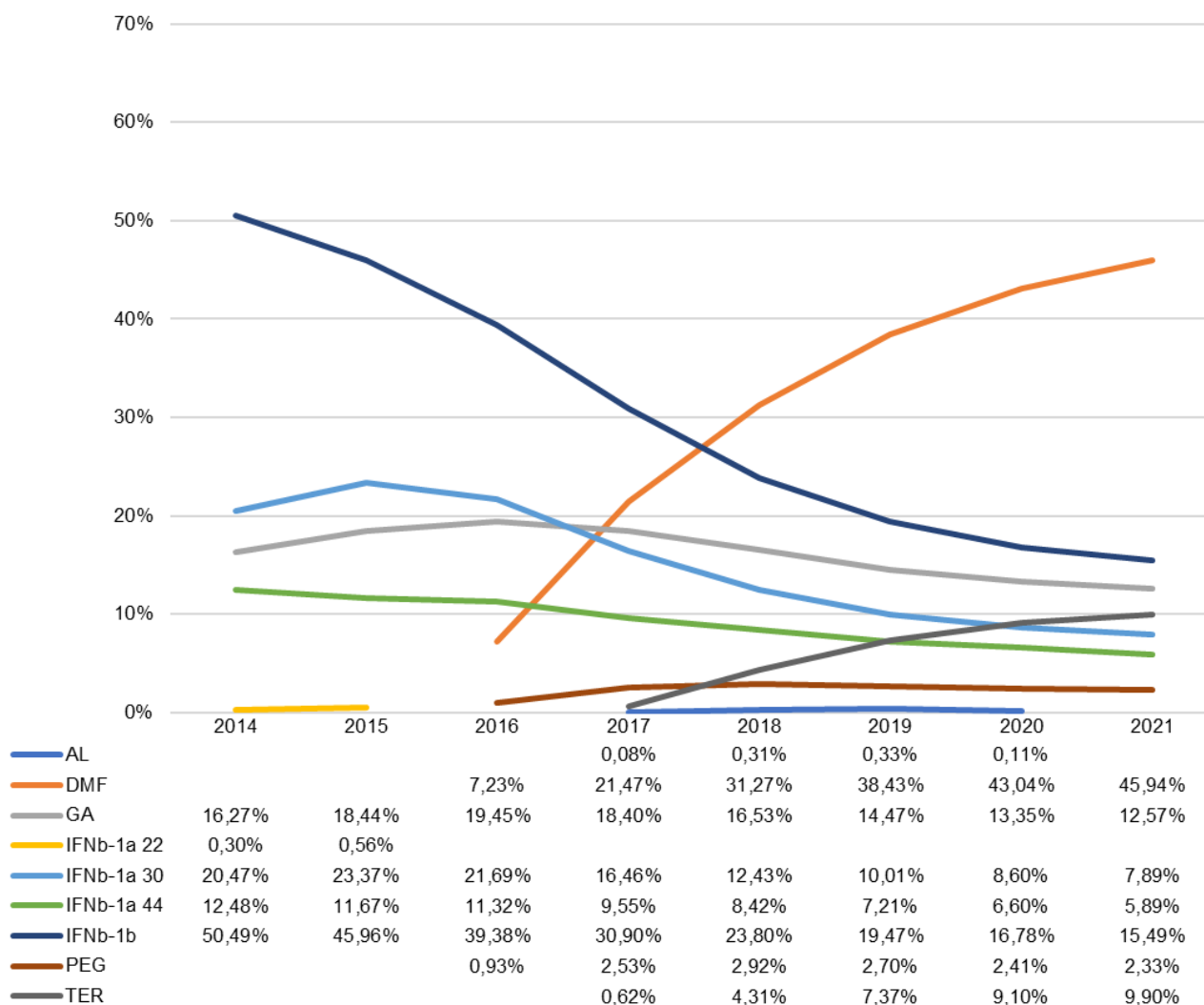
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne – udziały technologii

W opracowaniu AWA Mavenclad (kladrybina) OT.4231.39.2021, rozdział 3.3², dotyczącym zbliżonego problemu decyzyjnego, jakim było rozszerzenie dostępności technologii dla pacjentów na wcześniejszym stadium zaawansowania stwardnienia rozсіяnego, przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów z różnych perspektyw – liczby zrefundowanych schematów terapeutycznych w podziale na lata sprawozdawcze, całkowitą wartość refundacji w podziale na lata, zestawienie średniego kosztu leczenia pacjenta w zależności od programu lekowego.

W celu właściwej interpretacji danych w opracowaniu OT.4231.39.2021 przedstawiono również analizę sytuacji refundacyjnej w postaci tabelarycznego zestawienia okresu obowiązywania decyzji administracyjnych wraz z zakresem objętych refundacją wskazań. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualizację danych refundacyjnych oraz skonstruowano tablicę przejść pacjentów między opcjami terapeutycznymi, jak również analizę stosowania kolejnych linii leczenia pacjentów.

² Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35), Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.39.2021

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AWA/125_AWA_OT.4231.39.2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf

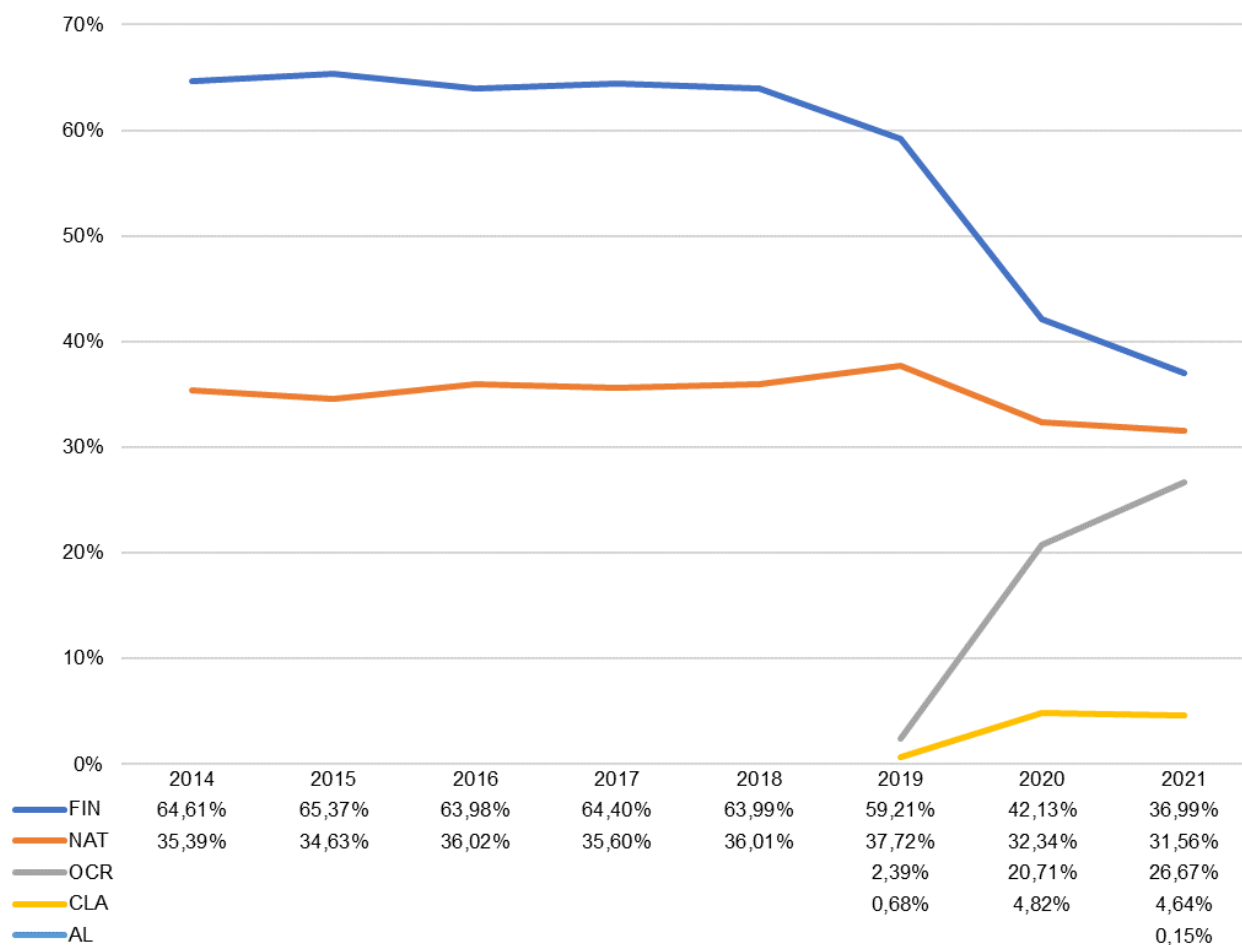


Rysunek 1. Analiza udziałów technologii dostępnych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2021

Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale wszystkich interferonów beta oraz octanu glatirameru, na rzecz rosnących udziałów teryflunomidu i przede wszystkim fumaranu dimetylu. Na względnie stałym poziomie pozostał po stabilizacji rynku udział interferonu pegylowanego. U pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w pierwszej połowie 2021 roku największy udział odnotowano dla fumaranu, który stosowano u niemal połowy pacjentów. Drugim pod względem częstości stosowania jest łączny udział interferonów beta, wykorzystywanych w leczeniu 1/3 pacjentów. Na dalszych pozycjach był octan glatirameru i teryflunomid odpowiednio z udziałami 13% i 10% rynku. Pegylowany interferon zastosowano u nieco ponad 2% pacjentów leczonych w ramach programu.

Z programu B.29, w 2015 roku wycofano stosowanie interferonu beta-1a w dawce 22 µg, z kolei w 2020 roku alemtuzumab został przeniesiony do programu B.46. Zmiany udziałów były również uwarunkowane wprowadzaniem licznych modyfikacji do zapisów, dla części z produktów obowiązywały również decyzje pozwalające na stosowanie poza wskazaniami ujętymi w charakterystyce produktu.

Największa zmiana dotyczyła podejścia do leczenia pierwszego wyboru. W 2014 roku zdecydowanie największą część pacjentów terapię stwardnienia rozpoczynała od stosowania interferonu beta-1b, który obecnie udział zredukował ponad trzykrotnie



Rysunek 2. Analiza udziałów technologii dostępnych w programie B.46 na przestrzeni lat 2014-2021

Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale fingolimodu, na rzecz rosnących udziałów okrelizumabu. Na względnie stałym poziomie pozostał po stabilizacji rynku udział kładrybiny. U pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w pierwszej połowie 2021 roku największy udział odnotowano dla fingolimodu, który stosowano u 37% pacjentów. Drugimi pod względem częstości stosowania były natalizumab oraz okrelizumab, wykorzystywane mniej więcej w równym udziale u kolejnych 2/3 pacjentów. Jednocześnie uwagę zwraca fakt, że okrelizumab dostępny od 2019 roku w ciągu pierwszego roku obowiązywania decyzji refundacyjnej dziesięciokrotnie zwiększył swój udział w rynku. Na dalszych pozycjach była kładrybina i alemtuzumab, po migracji z programu B.29, odpowiednio z udziałami 4,6% i 0,2% rynku.

Zweryfikowano jaki jest udział pacjentów, u których w danym roku sprawozdano wykorzystanie więcej niż jednej substancji czynnej (*ang. treatment switching*). Dane przedstawiono jako liczba pacjentów ogółem oraz udział pacjentów zmieniających leczenie (kolejna linia terapii SM).

Tabela 9. Rozpowszechnienie zmiany leczenia wśród pacjentów leczonych w ramach programu B.29, na przestrzeni lat 2014-2021

kategoria	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	suma
I. leczonych pts.	7 607	8 693	9 858	11 195	12 795	14 263	15 107	15 225	19 404
I. zmieniających	431	553	1 004	1 508	1 400	1 195	919	350	9 174
odsetek	5,67%	6,36%	10,18%	13,47%	10,94%	8,38%	6,08%	2,30%	47,28%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

I. leczonych pts. – liczba leczonych pacjentów w programie rozumianych jako pacjentów stosujących jedną z dostępnych substancji czynnych; **I. zmieniających** – liczba pacjentów, u których sprawozdano w danym roku wykorzystanie więcej niż jednej substancji czynnej

Zidentyfikowano, że udział pacjentów, u których zmieniane jest leczenie w ramach programu w ciągu danego roku wykazywał trend wzrostowy osiągając szczyt w roku 2017, następnie udział zdecydowanie zmniejszył się symetrycznie. W ciągu pierwszego półrocza 2021 roku zmianę odnotowano u 2,3% pacjentów. Łącznie wśród wszystkich pacjentów kiedykolwiek leczonych w analizowanym programie lekowym zastosowanie więcej niż jednej opcji terapeutycznej odnotowano u niemal połowy pacjentów, co w istotny sposób może przekładać się na efekt kliniczny.

W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii. Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- konserwatywne przyjęcie interpretacji, że w przypadku wystąpienia czasowej dyskontynuacji, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danej substancji czynnej informacja ta jest równa hipotetycznej dalszej terapii. Oznacza to, że pacjent stosujący fumaran dimetylu w 2018 roku przez trzy miesiące a następnie w 2021 roku stosujący kladrybinę interpretowany jest w identyczny sposób jak pacjent stosujący do 2021 roku fumaran w sposób ciągły, a następnie kladrybinę. Analitycy Agencji są świadomi ograniczeń dotyczących wnioskowania, jednakże z uwagi na brak innych danych oraz sposób raportowania założenie zostało oparte na zasadzie najlepszego rozwiązania z możliwych.
- Wprowadzono również założenie eliminujące błędy związane prawdopodobnie z prowadzeniem bazy danych, w których identyfikowano pacjenta zmieniającego technologię w postaci pojedynczego podania. Identyfikacja tego typu sytuacji skutkowałą wprowadzeniem założenia, że linia leczenia będzie obejmowała okres podawania nie krótszy niż 3 miesiące (za wyjątkiem stosowania kladrybiny). Założenie jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym monitorowanie skuteczności prowadzi się nie rzadziej niż raz a 3 miesiące (*por. załączniki B.29 oraz B.46 do aktualnego na dzień sporządzenia niniejszej analizy obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków (...)*).
- Mając na uwadze fakt, że pacjenci mogą migrować między programami leczenia SM zgodnie z aktualnymi zapisami, przedstawiono dane dla analizy obejmującej jednocześnie wszystkie dostępne opcje terapeutyczne.

Tabela 10. Matryca przejść między technologiami - kolejna linia leczenia

	ALE	CLA	DMF	FIN	GLA	A22	A30	A44	B1B	NAT	OCR	PEG	TER
ALE	68 5,88%		50,00%		25,00%			25,00%					
CLA		153 1,31%									100,00%		
DMF	1,32%	3,68%	9 052 15,01%	10,08%	24,36%		6,25%	3,61%	4,64%	9,64%	7,06%	4,12%	25,24%
FIN	7,39%	12,17%	12,17%	1 158 19,86%	7,39%		0,43%	1,74%	1,30%	23,91%	32,17%	0,43%	0,87%
GLA	0,38%	0,47%	56,67%	10,83%	4 454 47,46%	0,05%	6,05%	1,99%	3,88%	5,63%	0,95%	0,95%	12,16%
A22			3,51%	3,51%	5,26%	58 98,28%	38,60%	42,11%		5,26%		1,75%	
A30	0,21%	0,05%	49,64%	6,02%	18,07%	1,03%	3 438 56,49%	1,75%	5,20%	2,63%	0,26%	7,93%	7,21%
A44	0,08%	0,41%	45,29%	3,60%	23,18%		7,53%	2 307 52,93%	3,60%	1,56%	0,57%	4,10%	10,07%
B1B	0,11%	0,17%	41,81%	5,94%	24,19%		10,95%	1,87%	6 560 54,70%	2,42%	0,31%	3,60%	8,64%
NAT	2,97%	15,84%	5,94%	44,55%	2,97%		0,99%	0,99%	0,99%	793 12,74%	24,75%		
OCR		50,00%			50,00%						573 0,35%		
PEG	0,31%	0,31%	48,43%	2,52%	14,78%		9,43%	0,94%	1,26%	1,89%	1,57%	702 45,30%	18,55%
TER		4,36%	46,31%	6,04%	16,78%		2,35%	1,68%	2,35%	8,72%	9,06%	2,35%	1 940 15,36%

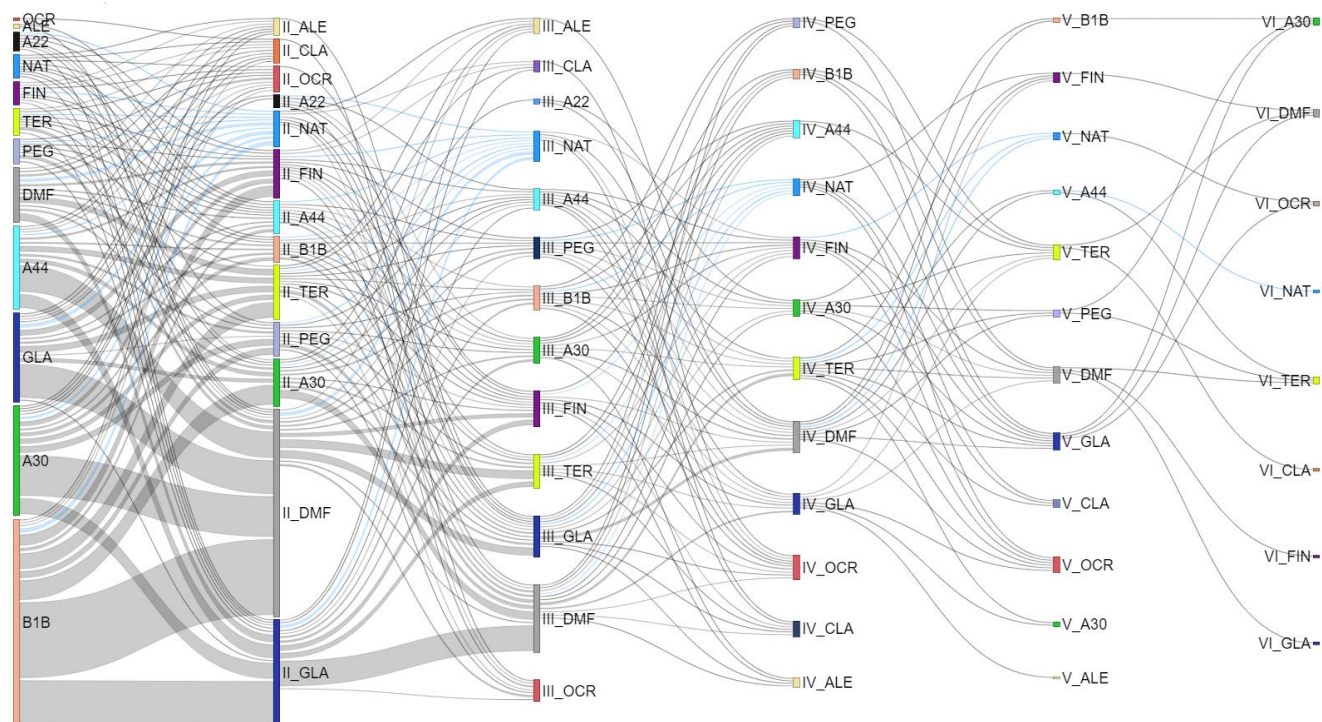
ALE - alemtuzumabum; **CLA** - cladribinum; **DMF** - dimethylis fumaras; **FIN** - fingolimodum; **GLA** - glatirameri acetat; **A22** - interferonum beta 1a a 22 mcg; **A30** - interferonum beta 1a a 30 mcg; **A44** - interferonum beta 1a a 44 mcg; **B1B** - interferonum beta-1b; **NAT** - natalizumabum; **OCR** - ocrelizumabum; **PEG** - peginterferonum beta-1a; **TER** - teriflunomidum

odsetki w polach wypełnionych kolorem białym oznaczają rozpowszechnienie kolejnej linii leczenia wśród pacjentów zmieniających opcję terapeutyczną, w polach wypełnionych kolorem ciemnoszarym zamieszczono liczbę pacjentów stosujących daną technologię na przecięciu danych wiersz/kolumna z odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zmianę stosowanej technologii medycznej, przykładowo alemtuzumab sprawozdano u 68 pacjentów w trakcie okresu obserwacji, spośród których u 6% odnotowano kolejną linię leczenia

dane należy czytać od strony lewej do prawej, przykładowo odsetek przejścia ze stosowania natalizumabu na kladrybinę wyniosła 16%

Co najmniej drugą linię leczenia, zgodnie z przyjętą dla analiz definicją odnotowano u 8 081 (39,75%) z 20 329 pacjentów leczonych w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego. Najwyższy odsetek zmiany odnotowano dla interferonu beta 1 a w dawce 22 µg – 98%, co wynikało z faktu, że produkt leczniczy zawierający taką dawkę został wycofany. Analizując dane dla substancji czynnych finansowanych w ramach programu B.29 najwyższa skuteczność charakteryzuje fumaran dimetylu, który zmieniany jest na inną technologię u 15% pacjentów, z kolei interferony, za wyjątkiem postaci pegylowanej wymagają zmiany leczenia u ponad 50% pacjentów. Skuteczność utrzymywania leczenia wśród substancji finansowanych w programie B.46 jest znacznie zróżnicowana, zawiera się między wartościami 20% w przypadku fingolimodu, a 0,5% w przypadku ocrelizumabu.

Z uwagi na fakt, że niniejszy wniosek dotyczy natalizumabu, należy zauważyć że jedyną opcją terapeutyczną z programu B.46, w przypadku której zaobserwowano udział pacjentów jest fingolimod. Niemal 1/4 pacjentów zmieniających leczenie z fingolimodu została włączona do leczenia natalizumabem. W przypadku wszystkich technologii dostępnych w B.29 odnotowano zmianę leczenia na natalizumab. Ogółem z 793 pacjentów, u których sprawozdano natalizumab, 13% zmieniło leczenie, u 45% pacjentów zastosowano fingolimod.



ALE - alemtuzumabum; **CLA** - cladribinum; **DMF** - dimethylis fumaras; **FIN** - fingolimodum; **GLA** - glatirameri acetas; **A22** - interferonum beta 1a a 22 mcg; **A30** - interferonum beta 1a a 30 mcg; **A44** - interferonum beta 1a a 44 mcg; **B1B** - interferonum beta-1b; **NAT** – natalizumabum; **OCR** - ocrelizumabum; **PEG** - peginterferonum beta-1a; **TER** - teriflunomidum

kolorem niebieskim wyróżniono połączenia prowadzące do natalizumabu w ramach sześciu linii leczenia

Rysunek 3. Wykres Sankeya - analiza przepływów pacjentów – linie leczenia stwardnienia rozsianego w warunkach rzeczywistej praktyki

Przejście na drugą linię leczenia odnotowano u 8 081, trzecią u 2 417, czwartą u 588, piątą u 118, z kolei szóstą linię leczenia dotyczyła 18 pacjentów w bazie. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających piątą na szóstą interpretacja wizualna pozostaje ograniczona.

Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów stosowano do 6 linii leczenia, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów. Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszą linią leczenia interferonem beta 1 b a fumaranem dimetylu. W ramach przejścia między drugą a trzecią linią leczenia wyróżniają się był strumień zmiany z octanu glatirameru na fumaran dimetylu. Z uwagi na fakt, że wysokość słupka zależna jest od liczby pacjentów, odnotowano że w przypadku zastosowania fumaranu utrzymywana jest wysoka skuteczność i niski strumień przejścia na dalsze technologie.

3.3.4. Wysokość refundacji u pacjentów leczonych w programach lekowych stwardnienia rozsianego

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 11. Suma kwoty refundacji z tytułu produktów jednostkowych realizowanych w programie B.29 w podziale na rok sprawozdawczy na przestrzeni lat 2014-2021 [mln zł]

produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	suma
dgn	6,77	8,08	9,26	10,93	12,46	15,96	18,82	8,26	90,54
hosp. 1d	3,55	3,96	4,19	4,86	6,04	4,52	2,91	1,35	31,38
hosp. dz.	0,06	0,09	0,11	0,08	0,14	0,11	0,13	0,05	0,76
hosp. srd.	0,30	0,35	0,38	0,37	0,55	0,55	0,22	0,07	2,79
AOS	6,16	6,95	7,59	8,56	9,56	9,68	4,28	1,59	54,37
AOS/3m	-	-	-	-	-	2,86	12,28	6,86	22,00
GLA	31,78	40,93	42,87	43,11	42,49	29,94	15,65	8,67	255,43
A22	0,54	0,79	-	-	-	-	-	-	1,34
A30	39,97	54,31	56,77	44,33	37,81	33,06	30,31	13,83	310,39
A44	26,04	28,34	32,20	31,19	31,32	30,29	28,07	12,23	219,67
B1B	84,53	86,61	87,29	78,05	67,96	62,30	59,79	28,07	554,59
DMF	-	-	5,23	49,24	84,56	121,27	150,60	81,72	492,61
PEG	-	-	0,57	5,06	7,61	8,37	8,47	4,09	34,17
ALE	-	-	-	0,47	3,02	3,63	0,98	-	8,09
TER	-	-	-	0,36	7,75	19,27	28,06	15,96	71,40
suma	199,70	230,42	246,45	276,62	311,27	341,80	360,55	182,75	2 148,22
I. pts.	7 720	8 796	9 992	11 333	13 003	14 463	15 367	15 434	19 707
śr. ref./pts.	25 867,30	26 195,95	24 664,49	24 408,62	23 937,98	23 632,53	23 462,84	11 840,86	109 007,82

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dgn - 5.08.08.0000036 diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego; **hosp. 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **AOS/3m** - 5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **GLA** - 5.08.09.0000026 glatirameri acetat - inj. 1 mg; **A22** - 5.08.09.0000037 interferonum beta 1a a 22 mcg - inj. 1 mcg; **A30** - 5.08.09.0000038 interferonum beta 1a a 30 mcg - inj. 1 mcg; **A44** - 5.08.09.0000039 interferonum beta 1a a 44 mcg - inj. 1 mcg; **B1B** - 5.08.09.0000040 interferonum beta-1b - inj. 1 mcg; **DMF** - 5.08.09.0000108 dimethylis fumaras - p.o. 1 mg; **PEG** - 5.08.09.0000111 peginterferonum beta-1a - inj. 1 mcg; **ALE** - 5.08.09.0000125 alemtuzumabum - inj. 1 mg; **TER** - 5.08.09.0000126 teriflunomidum - p.o. 1 mg

Analizując ostatni w pełni sprawozdany rok, diagnostyka pacjentów stanowiła 5,2% łącznego obciążenia budżetu, podawanie substancji czynnych rozumiane jako hospitalizacje lub przyjęcia w trybie ambulatoryjnym pacjentów stanowiły 5,5% wydatków, z kolei udział budżetu na refundację substancji czynnych wyniósł 89,3%. Patrząc na rozpowszechnienie stosowania fumaranu dimetylu, stanowiące 43% udziału wśród pacjentów, refundacja tej substancji wyniosła 41,8% łącznego obciążenia budżetu.

Oszacowano również, jaki jest średni roczny koszt na pacjenta kwalifikowanego do leczenia w ramach programu B.29. Łącznie dla 19,7 tys. pacjentów aktywnie leczonych, czyli stosujących jedną z dostępnych substancji czynnych, było 19,4 tys. Całkowity średni koszt refundacji na pacjenta wyniósł 109 007,89 zł, roczne koszty charakteryzowała zmienność o blisko 3 tys. zł. Najwyższe koszty ponoszono w 2015 roku, po czym wartości średnich wykazywały konsekwentny spadek.

Tabela 12. Suma kwoty refundacji z tytułu produktów jednostkowych realizowanych w programie B.46 w podziale na rok sprawozdawczy na przestrzeni lat 2014-2021 [mln zł]

produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	suma
dgn	0,40	0,58	0,79	1,03	1,20	1,60	1,99	0,93	8,51
hosp. 1d	0,71	1,18	1,64	1,94	2,28	2,62	2,60	1,46	14,44
hosp. dz.	-	-	-	0,00	0,01	0,01	0,04	0,02	0,08
hosp. srd.	0,14	0,16	0,26	0,27	0,25	0,29	0,37	0,24	1,99
AOS	0,31	0,47	0,55	0,64	0,67	0,64	0,40	0,18	3,86
AOS/3m	-	-	-	-	-	0,13	0,58	0,33	1,04
FIN	21,72	33,40	43,96	49,25	51,99	55,58	46,02	20,90	322,81
NAT	11,02	15,70	19,12	22,31	23,82	27,78	27,92	14,75	162,44
ALE	-	-	-	-	-	-	-	0,17	0,17
CLA	-	-	-	-	-	0,64	8,53	7,84	17,01
OCR	-	-	-	-	-	0,76	16,34	15,88	32,98
suma	34,31	51,50	66,32	75,44	80,21	90,06	104,79	62,72	565,34
l. pts.	616	834	997	1 236	1 288	1 471	1 909	2 061	2 755
śr. ref./pts.	55 695,92	61 746,17	66 519,03	61 032,93	62 275,84	61 224,74	54 890,96	30 429,65	205 203,77

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dgn - 5.08.08.0000053 diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego; **hosp. 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **AOS/3m** - 5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **FIN** - 5.08.09.0000071 fingolimodum - p.o. 1 mg; **NAT** - 5.08.09.0000080 natalizumabum - inj. 1 mg; **ALE** - 5.08.09.0000125 alemtuzumabum - inj. 1 mg; **CLA** - 5.08.09.0000171 cladribinum - p.o. 1 mg; **OCR** - 5.08.09.0000173 ocrelizumabum - inj. 1 mg

Analizując ostatni w pełni sprawozdany rok, diagnostyka pacjentów stanowiła 1,9% łącznego obciążenia budżetu, podawanie substancji czynnych rozumiane jako hospitalizacje lub przyjęcia w trybie ambulatoryjnym pacjentów stanowiły 3,8% wydatków, z kolei udział budżetu na refundację substancji czynnych wyniósł 94,3%. Patrząc na rozpowszechnienie stosowania fingolimodu w 2020 roku, stanowiące 42% udziału wśród pacjentów, refundacja tej substancji wyniosła 44% łącznego obciążenia budżetu. Natalizumab był stosowany przez 32% pacjentów, łączna kwota refundacji wyniosła 27%, okrelizumab stosowało 21% pacjentów, koszty stanowiły 16% wydatków. Największa dysproporcja pomiędzy rozpowszechnieniem a udziałem w refundacji dotyczyła kladrybiny, w przypadku której rozpowszechnienie oszacowano na mniej niż 5% a kwota stanowiła 8% budżetu.

Oszacowano średni roczny koszt na pacjenta w ramach programu B.46, podobnie jak dla B.29. Łącznie dla 2,8 tys. pacjentów aktywnie leczonych, czyli stosujących jedną z dostępnych substancji czynnych, było 2,4 tys. Całkowity średni koszt refundacji na pacjenta wyniósł 205 203,77 zł, roczne koszty charakteryzowała zmienność o ponad 10 tys. zł. Najwyższe koszty ponoszono w 2016 roku, po czym wartości średnich pozostawały na względnie podobnym poziomie.

W związku z uzyskaną bazą danych na poziomie indywidualnych danych pacjentów oszacowano również średni koszt jednostki każdej z technologii medycznych. Jednocześnie należy mieć na uwadze zidentyfikowane przez analityków Agencji ograniczenia związane z danymi przekazanymi przez NFZ.

Tabela 13. Średni koszt jednostkowy świadczeń sprawozdawanych w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2021

produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
dgn	1 243,39 zł	1 243,72 zł	1 243,30 zł	1 262,40 zł	1 292,20 zł	1 515,71 zł	1 704,29 zł	1 687,31 zł
hosp. 1d	467,25 zł	467,43 zł	467,53 zł	474,58 zł	486,45 zł	502,01 zł	509,65 zł	495,87 zł
hosp. dz.	510,71 zł	512,28 zł	514,70 zł	524,01 zł	604,38 zł	1 234,53 zł	1 297,92 zł	1 144,97 zł
hosp. srd.	463,76 zł	464,84 zł	464,59 zł	473,97 zł	527,92 zł	1 038,46 zł	717,60 zł	548,26 zł
AOS	103,63 zł	103,62 zł	103,62 zł	105,22 zł	108,00 zł	110,83 zł	113,63 zł	110,39 zł
AOS/3m	-	-	-	-	-	331,63 zł	348,13 zł	334,07 zł
GLA	4,55 zł	4,45 zł	3,82 zł	3,86 zł	3,65 zł	2,58 zł	1,37 zł	1,42 zł
A22	4,73 zł	5,09 zł	-	-	-	-	-	-
A30	21,11 zł	20,36 zł	18,43 zł	16,61 zł	16,25 zł	15,83 zł	15,66 zł	15,52 zł
A44	4,98 zł	4,88 zł	4,83 zł	4,78 zł	4,75 zł	4,75 zł	4,61 zł	4,29 zł
B1B	0,47 zł	0,44 zł	0,44 zł	0,44 zł	0,43 zł	0,44 zł	0,45 zł	0,45 zł
DMF	-	-	0,16 zł	0,17 zł	0,15 zł	0,15 zł	0,15 zł	0,14 zł
PEG	-	-	9,12 zł	8,26 zł	8,00 zł	7,82 zł	7,74 zł	7,65 zł
ALE	-	-	-	822,80 zł	1 246,06 zł	1 543,14 zł	1 492,03 zł	→ B.46
TER	-	-	-	4,86 zł	4,86 zł	4,66 zł	4,59 zł	4,56 zł

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dgn - 5.08.08.0000036 diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **AOS/3m** - 5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **GLA** - 5.08.09.0000026 glatirameri acetat - inj. 1 mg; **A22** - 5.08.09.0000037 interferonum beta 1a a 22 mcg - inj. 1 mcg; **A30** - 5.08.09.0000038 interferonum beta 1a a 30 mcg - inj. 1 mcg; **A44** - 5.08.09.0000039 interferonum beta 1a a 44 mcg - inj. 1 mcg; **B1B** - 5.08.09.0000040 interferonum beta-1b - inj. 1 mcg; **DMF** - 5.08.09.0000108 dimethylis fumaras - p.o. 1 mg; **PEG** - 5.08.09.0000111 peginterferonum beta-1a - inj. 1 mcg; **ALE** - 5.08.09.0000125 alemtuzumabum - inj. 1 mg; **TER** - 5.08.09.0000126 teriflunomidum - p.o. 1 mg

Wykazano, że jednostkowe koszty wszystkich opcji terapeutycznych zmniejszyły się w porównaniu rok do roku, jedyną technologią, w przypadku której koszt jednostkowy utrzymuje się na zbliżonym poziomie jest interferon beta-1b. Koszty jednostkowe wykazują znaczne zróżnicowanie, które nie przekłada się jednak na całkowite średnie koszty leczenia pacjentów.

Tabela 14. Średni koszt jednostkowy świadczeń sprawozdawanych w ramach programu lekowego B.46 na przestrzeni lat 2014-2021

produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*
dgn	1 234,03 zł	1 236,21 zł	1 241,79 zł	1 260,77 zł	1 287,17 zł	1 493,66 zł	1 663,05 zł	1 662,42 zł
hosp. 1d	465,17 zł	465,02 zł	465,83 zł	473,43 zł	486,00 zł	485,98 zł	486,20 zł	484,88 zł
hosp. dz.	-	-	-	528,03 zł	533,23 zł	941,82 zł	905,33 zł	654,69 zł
hosp. srd.	461,90 zł	463,61 zł	463,79 zł	471,39 zł	525,75 zł	963,23 zł	1 014,03 zł	1 004,53 zł
AOS	102,82 zł	102,88 zł	102,91 zł	104,66 zł	107,17 zł	107,68 zł	107,15 zł	107,61 zł
AOS/3m	-	-	-	-	-	312,47 zł	322,74 zł	323,22 zł
FIN	451,28 zł	446,52 zł	446,15 zł	441,85 zł	412,40 zł	407,35 zł	342,30 zł	329,67 zł
NAT	20,56 zł	19,23 zł	17,62 zł	17,16 zł	16,42 zł	15,76 zł	15,71 zł	15,60 zł
ALE	-	-	-	-	-	-	-	1 275,00 zł
CLA	-	-	-	-	-	827,86 zł	795,11 zł	779,41 zł
OCR	-	-	-	-	-	50,74 zł	50,74 zł	50,58 zł

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dgn - 5.08.08.0000053 diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. srd.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **AOS/3m** - 5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; **FIN** - 5.08.09.0000071 fingolimodum - p.o. 1 mg; **NAT** - 5.08.09.0000080 natalizumabum - inj. 1 mg; **ALE** - 5.08.09.0000125 alemtuzumabum - inj. 1 mg; **CLA** - 5.08.09.0000171 cladribinum - p.o. 1 mg; **OCR** - 5.08.09.0000173 ocrelizumabum - inj. 1 mg

Pomimo faktu, że funkcjonują dwa programy różnica w portfolio rozliczanych świadczeń dotyczy jedynie diagnostyki. Wysokość rocznego ryczałtu na diagnostykę jest na bardzo zbliżonym poziomie, w pierwszej połowie 2021 roku odnotowano, że dla programu B.29 cena jednostki wyniosła 1 687 zł, z kolei dla programu B.46 odnotowano cenę jednostkową na poziomie 1 662 zł. Jediną opcją terapeutyczną wykazującą odmienny trend zmian był alemtuzumab, którego średnia cena rosła przez dwa pierwsze lata refundacji, po czym od trzeciego roku cena malała. Wszystkie ceny jednostkowe pozostałych technologii wykazują spadek lub utrzymanie poziomu tak jak w przypadku interferonów.

Łączne wydatki z tytułu finansowania świadczeń w ramach programu B.29 i B.46

Jak wykazano w analizie, średnie koszty roczne leczenia pojedynczego pacjenta w 2020 roku wyniosły 23 462,84 zł w programie B.29 oraz 54 890,96 zł w programie B.46. Łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, rozumianych jako pacjentów w programie B.29 oraz B.46 w roku 2020 wyniosło **465 340 858,49 zł**.

3.3.5. Czas przeżycia pacjentów

Czas leczenia pacjentów do zgonu w ramach programów B.29 oraz B.46 został określony jako różnica pomiędzy datą pierwszego świadczenia lekowego, zdefiniowanego jako technologia medyczna a daty zgonu. Uzyskaną w powyższy sposób liczbę dni przeliczono na liczbę lat przyjmując, że przeciętny rok ma 365,25 dnia.

Przyjęto metodologię określenia czasu przeżycia pacjentów w zależności od technologii stosowanej przyjmując założenie, że całkowity czas przeżycia pacjentów odnosi się do pierwszej sprawozdanej w bazie NFZ technologii lekowej. W związku z czym analitycy Agencji zwracają uwagę na fakt, że poszczególne dane dotyczące zgonów są powielone, jednocześnie wskazują na rzeczywisty czas przeżycia pacjentów. W przypadku stosowania kolejnej linii leczenia czas przeżycia pacjenta niesie ze sobą informację dotyczącą wcześniejszych linii leczenia. Dane przedstawione w rozbiću na technologie medyczne nie są równoznaczne z izolowanym całkowitym czasem przeżycia pacjentów stosujących daną technologię

Tabela 15. Czas przeżycia pacjentów w zależności od technologii stosowanej w leczeniu stwardnienia rozsianego

technologia	I.pts.	I.zgonów	odsetek zgonów	średni OS [lata]	SD	min [dni]	max [dni]
ALE	68	2	2,94%	5,84	1,30	1 556	2 494
CLA	153	-	-	-	-	-	-
DMF	9 052	24	0,27%	4,41	2,12	25	2 486
FIN	1 158	17	1,47%	4,75	1,45	170	2 532
GLA	4 454	39	0,88%	4,66	1,67	170	2 511
A22	58	-	-	-	-	-	-
A30	3 438	32	0,93%	4,76	1,83	302	2 525
A44	2 307	15	0,65%	5,06	1,90	192	2 344
B1B	6 560	82	1,25%	4,27	1,80	88	2 517
NAT	793	9	1,13%	5,22	1,66	340	2 536
OCR	573	1	0,17%	0,35	0,00	127	127
PEG	702	4	0,57%	3,39	1,59	364	1 914
TER	1 940	5	0,26%	3,51	1,87	166	2 214
Suma końcowa	20 329	169	0,83%	4,59	1,82	25	2 536

ALE - alemtuzumabum; CLA - cladribinum; DMF - dimethylis fumaras; FIN - fingolimodum; GLA - glatirameri acetat; A22 - interferonum beta 1a a 22 mcg; A30 - interferonum beta 1a a 30 mcg; A44 - interferonum beta 1a a 44 mcg; B1B - interferonum beta-1b; NAT - natalizumabum; OCR - ocrelizumabum; PEG - peginterferonum beta-1a; TER - teriflunomidum

Pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, leczonych w ramach programów lekowych B.29 i B.46 charakteryzuje niskie ryzyko zgonów, nie przekraczające 1% dla populacji ogólnej. Nie odnotowano zgonów wśród populacji pacjentów stosujących kladrybinę oraz interferon beta 1 a w dawce 22 µg. Średnio u pacjentów zgon nastąpił po ponad 4,5 roku leczenia z odchyleniem 1,82. Odnotowano również, że minimalny okres czasu jaki upłynął między pierwszą dawką leczenia a zgonem wyniósł 25 dni, był to pacjent u którego zastosowano fumaran dimetylu. Maksymalny okres przeżycia wyniósł niemal 7 lat, dla pacjenta u którego zastosowano natalizumab.

3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 16. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla RRSM

RRSM	prof. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	prof. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii	Dominika Czarnota-Szałkowska Sekretarz Generalna Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
Obecna liczba chorych w Polsce	aktualne kryteria B.46 2 489 dodatkowa populacja włączona na podstawie złagodzonych kryteriów to od 1 000 do 1 300 pacjentów	ok 2 500 jest obecnie leczonych w Polsce programie B46	W Polsce jest około 30 000 pacjentów z postacią RRMS	ok. 52 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 200 (w 2021 wzrost był większy wyniósł 542 pts, jednak znaczna ich część to pacjenci zdiagnozowani z PPMS)	ok. 500/rok	1300 - 1800	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	w warunkach złagodzonych kryteriów natalizumab będzie stanowił docelowo max. 30%	w przypadku objęcia refundacją Tysabri można założyć, że na ten lek przejdzie około 10% pacjentów z programu B29 (głównie kosztem interferonów i dimetylofumaratu)	40% nowo włączonych do leczenia w programie	-

RRSM	prof. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	prof. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii	Dominika Czarnota-Szałkowska Sekretarz Generalna Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Uchwały Rady NFZ lata 2021, https://www.nfz.gov.pl/ Zgodnie z raportem: Economedica SM Pex oraz uczelni Łazarskiego pokazania danych SMPT 1000 chorych.	Szacunki własne, oparte na ocenie programu lekowego prowadzonego przez tut. Klinikę	Dane NFZ Szacunek własny Broła W i wsp. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134. Broła W i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 May 21;33:33-38.	-

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: <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>
- The Multiple Sclerosis Coalition: <http://ms-coalition.org/>
- Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych, najbardziej aktualnych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska) <i>Konflikt interesów:</i> bd.	<p>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS)</p> <p>Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania.</p> <p>Leczenie modyfikujące zaleca się u chorych z aktywną postacią SM. Wiele danych wskazuje na to, że terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta.</p> <p>Leki modyfikujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES).</p> <p>Leki te cechują odmienny mechanizm działania i inną skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa (...).</p> <p>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNb1a i IFNb1b 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM (...). U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii (...). Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania, oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zmianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Jako leki II linii zaleca się fingolimod (p.o. w dawce 0,5 mg//dobę), natalizumab (i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie), alemtuzumab (w dawce 12 mg/dobę przez 5 dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez 3 dni) oraz mitoksantron (i.v. w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała).</p> <p>Ponadto fingolimod zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM.</p> <p>W przypadku podwyższonego ryzyka rozwoju PML zaleca się badanie MRI co 3–6 miesięcy. Należy również rozważyć zmianę leku na inny lek II linii. W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany alemtuzumab. Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.</p> <p>W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140mg/m². Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisyjnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: bd.</p>	<p>Leczenie SM – NICE zaleca stosowanie następujących DMD (oprócz rekomendacji NICE z lat 2007 - 2021 uwzględniono informacje pochodzące bezpośrednio ze strony internetowej nice.org.uk):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab, w leczeniu wysoko aktywnej RRMS, u osób pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia co najmniej 1 terapią DMD lub RES RRSM definiowaną poprzez 2 lub więcej rzuty w ciągu roku, z 1 lub więcej zmianą Gd(+) w MRI a bo znaczącym wzrostem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI; • Peginterferon beta-1a, w leczeniu RRMS; • Interferon beta-1a, w leczeniu RRMS; • Interferon beta-1b, w leczeniu RRMS, pod warunkiem że u pacjenta wystąpiły 2 lub więcej rzutów w trakcie dwóch lat lub w SPMS z rzutami; • Kladrybina, w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS, u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> – z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią SM, która charakteryzuje się co najmniej: 2 rzutami w poprzednim roku i 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub – z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI; • Fumaran dimetylu, w leczeniu aktywnej postaci RRMS (definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach), u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS; • Fingolimod, w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRSM, u dorosłych jeżeli wystąpiła niezmienniona lub większa liczba rzutów lub trwają rzuty ciężkie w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia interferonem beta; • Octan glatirameru, w leczeniu RRMS; • Natalizumab, w leczeniu RES RRMS, która jest definiowana jako 2 lub więcej rzutów prowadzących do niepełnosprawności w trakcie roku i 1 lub więcej zmian Gd (+) w MRI lub znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI; • Okrelizumab, w leczeniu PPMS oraz RRMS z aktywną chorobą, tylko gdy stosowanie alemtuzumabu jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie; • Ofatumumab, w leczeniu RRMS wśród dorosłych z aktywną postacią definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych; • Siponimod, w leczeniu SPMS, z aktywnością choroby (potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych); • Teryflunomid, w leczeniu aktywnej postaci RRMS definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach, ty ko u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS. <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Canadian MS Working Group, 2020 (Kanada) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Wśród dostępnych do leczenia SM w Kanadzie leków I rzutu znajdują się: GA, interferon β-1a, interferon β-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kladrybina, natalizumab, 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>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>MSC 2019 (USA) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 1 wytycznych)</i></p>	<p>Wytyczne stosowania DMD w stwardnieniu rozsianym Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą DMD</p> <ul style="list-style-type: none"> • jak najszybciej po rozpoznaniu postępującej postaci SM, niezależnie od wieku chorego. Postępujące SM obejmuje: zespół izolowany klinicznie (CIS), tj. osoby z pierwszym zdarzeniem klinicznym i cechami MRI zgodne z SM, postać rzutowo-remisyjną (RRMS), postać aktywne wtórnie postępującą (SPMS) z klinicznymi nawrotami lub aktywnością zapalną w MRI. • u osób z postacią pierwotnie postępującą (PPMS), DMD zatwierdzonym dla tego fenotypu. <p>Należy rozważyć przepisanie leków o wysokiej skuteczności, takich jak alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab lub okrelizumab dla nowozdiagnozowanych osób z wysoce aktywnym SM. Należy rozważyć przepisanie ww. leków pacjentom, u których utrzymuje się aktywność choroby (ang. breakthrough activity) po terapii innym DMD, niezależnie od liczby wcześniej stosowanych leków.</p> <p>Kladrybina jest polecana dla pacjentów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie lub brak tolerancji na lek alternatywny. Użycie nie jest zalecane dla pacjentów z CIS ze względu na profil bezpieczeństwa kladrybiny.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>AAN 2018 (USA) <i>Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</i></p>	<p>Wytyczne stosowania DMD u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym W aktywnej postaci MS zaleca się alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: B]. Terapia tymi lekami w podgrupie pacjentów z aktywną postacią MS okazała się bardziej skuteczna niż leczenie INF-β. Wskazano na możliwość zalecenia stosowania azatiopryny lub kladrybiny u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do zarejestrowanych DMD [siła zaleceń: C]. Istnieją dowody na korzyści zarówno ze stosowania kladrybiny podawanej doustnie jak i parenteralnie (pozażelitowo), aczkolwiek aktualnie dostępną jest kladrybina podawana pozajelitowo.</p> <p>Zaleca się rozważenie możliwości zmiany terapii z jednego DMD na inny DMD u chorych, którzy pomimo przestrzegania zaleceń (ang. adherence) oraz stosowania leczenia odpowiednio długo by uzyskać pełny efekt terapeutyczny, doświadczyli przynajmniej jednego rzutu choroby, dwóch lub więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD [siła zaleceń: B].</p> <p>Siła zaleceń: A – najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść - ryzyko C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</p>
<p>ECTRIMS EAN 2018 (Europa) <i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</i></p>	<p>Leczenie chorych ze stwardnieniem rozsianym W aktywnej postaci RRMS definiowanej na podstawie obrazu klinicznego lub/i badania MRI (aktywne zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; nowe albo wyraźnie powiększające się zmiany w sekwencji T2 oceniane co najmniej raz w roku) zaleca się wczesne leczenie DMD [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Rekomendowane jest zastosowanie dostępnych preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab. Przy wyborze leczenia istotne jest wzięcie pod uwagę: indywidualnych cech pacjenta oraz chorób współistniejących, ciężkości choroby, a także profilu bezpieczeństwa i dostępności leków [siła zaleceń: konsensus ekspertów].</p> <p>W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Siła zaleceń: zgodnie ze standardami GRADE</p> <p>Siła rekomendacji: silna (strong), słaba (weak) lub konsensus ekspertów (consensus statement)</p>

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. Disease Modifying Drugs); **MRI** - Obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. Magnetic Resonance Imaging); **RES** – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (z ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis); **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis); **SM** - stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis Multiplex); **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis).

Głównym celem leczenia SM jest zapobieganie postępowaniu niepełnosprawności. Z tego powodu rekomendowane jest rozpoczynanie terapii niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby. Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFN β , GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: **natalizumab**, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab.

W aktywnej postaci RRMS rekomendowane jest zastosowanie następujących preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, **natalizumab** i alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab.

W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. Wymieniane są wówczas alemtuzumab, fingolimod lub **natalizumab** (ECTRIMS EAN 2018).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano 4 odpowiedzi.

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr Marta Nowakowska-Kotas dołnośląska KW w dz. neurologii	prof. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii	Dominika Czarnota-Szałkowska Sekretarz Generalna Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
Leki możliwe do zastosowania	fumaran dimetylu (47,3%) INF (29,9%) Teryflunomid (10,7%) Octan glatirameru (12,1%)	5 beta-interferonów; 2 preparaty octanu glatirameru, 4 leki doustne (fingolimod, fumaran dimetylu, teriflunomid), 3 leki dożylnie (natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone. Część z nich dostępna jest w drugiej linii (natalizumab, alemtuzumab, fingolimod)	Kładrybina, Fingolimod, Natalizumab, Okrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Siponimod	-
Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	DMF, INF, Teryflunomid, Natalizumab, cladrybina w tabletkach. Anty CD 20, alemtuzumab, inhibitory S1P	j.w. plus lakwinimod plus okrelizumab	Kładrybina, Fingolimod, Natalizumab, Okrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Siponimod	-
Leki stosowane aktualnie w Polsce	DMF, INF, Teryflunomid, octan glatirameru	5 beta-interferonów; 2 preparaty octanu glatirameru, 4 leki doustne (fingolimod, fumaran dimetylu, teriflunomid), 3 leki dożylnie (natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone. Część z nich dostępna jest w drugiej linii (natalizumab, alemtuzumab, fingolimod). Procentowy udział leków w programie B29: Dimetylofumarat 47,3%, Interferony 29,9%, Teriflunomid 10,7%, Octan glatirameru 12,1%	Kładrybina, Fingolimod, Natalizumab, Okrelizumab	-

Ekspert	prof. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	prof. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii	Dominika Czarnota-Szałkowska Sekretarz Generalna Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>W sytuacji aktywności klinicznej i radiologicznej choroby i konieczności zmiany u chorego leczenia na DMT o wysokiej skuteczności pacjent wciąż pozostaje na terapii o umiarkowanej skuteczności (na którą nie odpowiada) w ramach programu B.29. Niesie to za sobą istotne ryzyko postępu choroby, a w konsekwencji niepełnosprawność, która wiąże się ze wzrostem kosztów opieki zdrowotnej i obciążeniem systemu. Zgodnie z obecną wiedzą dla poprawy sytuacji pacjenta i długoterminowych efektów terapii, chorzy powinni mieć możliwość wcześniejszego rozpoczęcia leczenia lekiem Tysabri. Skuteczne leczenie zapewni ograniczenie aktywności choroby, jej postęp, a nawet (na podstawie danych z badania TOP) da szansę na poprawę sprawności pacjenta. Istotne jest, aby umożliwić wczesne rozpoczęcie leczenia Natalizumabem, które przynosi mierzalne korzyści pacjentowi, a oczekiwanie na pojawienie się kolejnego / 2 rzutów niesie za sobą ryzyko nieodwracalnej niesprawności rezydualnej. TIS wiąże się ze 100% compliance. Zgodnie z wytycznymiECTRIMS/EAN leczenie należy rozpocząć jak najszybciej z zastosowaniem terapii o wysokiej skuteczności biorąc pod uwagę ocenę aktywność kliniczną i radiologiczną choroby. Pacjenci, którzy są leczeni DMT i wykazują oznaki aktywności choroby powinny się zaoferować leki o wyższej skuteczności.</p>	<p>Dostępność do leków o wygodnej dla pacjenta drodze podania (doustnej, lub wymagającej względnie rzadkiej podaży leków) jest ciągle niesatysfakcjonująca. Jednocześnie dostępność do leków II linii jest również ograniczona co znajduje odzwierciedlenie w długim czasie oczekiwania pacjenta z linii I do II. Kolejki oczekujących na leki I i II linii są ciągle obecne, a oczekiwanie na skuteczną terapię wyraźnie zmniejsza szanse chorych na dobrą sprawność fizyczną i psychiczną w perspektywie długofalowej.</p> <p>Wybór jest często dodatkowo ograniczony przez współchorobowość (np. obecność latentnego wirusa JC), plany rodzinne pacjentów (leki stosowane w obu liniach mają potencjalne działanie teratogenne) lub formy podania leku i związane z tym powikłania oraz stopień współpracy pacjenta.</p> <p>Preparat natalizumabu w formie podskórnej został zarejestrowany do stosowania aktywnej postaci rzutowo-zwalniającej SM, ze wskazaniami i ograniczeniami analogicznymi do formy dożyłnej. Wybór podskórnej formy podania leku może stanowić opcję bardziej dogodną dla pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mniej inwazyjna droga podania leku, • krótszy czas podawania leku i związanego z nim przebywania w placówce medycznej. • możliwość podawania leku ambulatoryjnie, np. w miejscu zamieszkania pacjenta i rzadszych wizyt kontrolnych w ośrodku prowadzącym program. 	<p>Aktualnie kryteria kwalifikacji do programu B46 są bardzo restrykcyjne i aby włączyć pacjenta do leczenia musi wystąpić u niego w ciągu 12 miesięcy bardzo duża aktywność choroby. Część pacjentów ewidentnie nie odpowiada na leczenie w programie B29, ale nie spełnia tych kryteriów i nie może uzyskać bardziej aktywnego/skutecznego leczenia. Pozostaje na terapii suboptymalnej, co skutkuje kolejnymi rzutami i pogarszaniem się stanu neurologicznego.</p>	<p>Obecnie obowiązujące rygorystyczne kryteria kwalifikacji do tzw. II linii leczenia (programu lekowego B.46), w ramach którego dostępne są leki o wysokiej skuteczności oraz brak refundacji trzech zarejestrowanych w ostatnim czasie preparatów, również wykazujących wysoką skuteczności, znacznie utrudniają lub wręcz uniemożliwiają skuteczne leczenie pacjentów, u których pomimo stosowanej terapii (program lekowy B.29) choroba jest aktywna. Klinicyści zwracają uwagę, że u wielu swoich pacjentów widzą potrzebę znacznie wcześniejszego wdrożenia leków o wysokiej skuteczności. To opóźnienie skutkuje niestety wystąpieniem kolejnych zmian demielinizacyjnych i nieodwracalnym postępem niepełnosprawności. U około 20% pacjentów leczonych w ramach I linii obserwuje się częściową nieskuteczność, ale ze względu na obowiązujące kryteria nie ma możliwości zastosowania leków o wysokiej skuteczności.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w programie lekowym B.29


Nazwa postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1145.0, Fumaran dimetylu					
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1021,68	1072,76	1072,76
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452	4086,72	4291,06	4291,06
1061.0, Glatirameri acetat					
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strzyk.	05909990017065	3240,00	3402,00	2447,17
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382	3510,00	3685,50	2097,57
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,57
1024.5, Interferonum beta 1b					
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2674,08	2807,78	2807,78
1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg					
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2928,68	3075,11	3075,11
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2928,68	3075,11	3075,11
1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg					
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3855,60	4048,38	4048,38
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3855,60	4048,38	4048,38
1074.3, Peginterferonum beta-1a					
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3075,12	3228,88	3228,88
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3075,12	3228,88	3228,88
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3075,12	3228,88	2027,74
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3228,88	2027,74
1159.0, Teryflunomid					
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18

Tabela 20. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w programie lekowym B.46

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1160.0, Alemtuzumab					
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	30038,04	31539,94	31539,94
1200.0, Kladrybina					
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9534,11	10010,82	10010,82
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	38136,44	40043,26	40043,26
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	57204,66	60064,89	60064,89
1105.0, Fingolimod					
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	6789,42	7128,89	7128,89
1116.0, Natalizumab					
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6156,00	6463,80	6463,80
1201.0, Okrelizumab					
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	22499,64	23624,62	23624,62

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
interferon beta-1a interferon beta-1b peginterferon beta-1a octan glatirameru fumarat dimetylu teryflunomid	„jako komparatory dla natalizumabu stosowanego we wnioskowanej, zmodyfikowanej populacji wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu (...)” 	wybór zasadny

Jako komparatory dla analiz słusznie wybrano leki stosowane w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.29. Mając na względzie fakt, że proponowane zmiany rozszerzenia dostępności dla natalizumabu prawdopodobnie wpłyną również na pozostałe substancje dostępne w programie B.46, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie porównań względem technologii obecnie refundowanych w ramach programu B46, w tym alemtuzumabem, kladrybiną, fingolimodem i okrelizumabem. Wnioskodawca przychylił się do prośby Agencji.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z 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 produktu leczniczego Tysabri, zawierającego natalizumab, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do podania dożylnego u pacjentów od 12 roku życia z rzutowo-remisyjną (nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego) po niepowodzeniu terapii I rzutu lub z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci od 12. roku życia z rzutowo-remisyjną lub inaczej nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego: [redacted] [redacted]	<ul style="list-style-type: none"> – inne wskazania/ choroby niż analizowane, – inna postać stwardnienia rozsianego niż postać rzutowo-remisyjna (RRMS), – o populacja, w której wszyscy pacjenci stosowali natalizumab przed rozpoczęciem przydzielonego leczenia w ramach badania randomizowanego lub badania z grupą kontrolną (w subpopulacji SOT podanie natalizumabu następuje po DMT z programu B.29) 	Brak uwag
Interwencja	natalizumab 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) raz na 4 tygodnie we wlewie dożylnym	<ul style="list-style-type: none"> – natalizumab w połączeniu z innymi lekami, – w innej dawce niż zarejestrowana 	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	interferon, beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid	<ul style="list-style-type: none"> – wskazane substancje czynne w połączeniu z innymi lekami, – w innej dawce niż zarejestrowana 	Komparatory wybrane prawidłowo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> – z zakresu skuteczności klinicznej (roczny wskaźnik k rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z rzutem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub 	<ul style="list-style-type: none"> – oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne natalizumabu, – oceniające jedynie trzecie rzędowe punkty końcowe, nie mające istotnego znaczenia klinicznego; – badania odnoszące się jedynie do oceny przerwania terapii/czasu pozostania na terapii bez podania 	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena progresji niesprawności [niepełnosprawności], ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzony w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu nieskuteczności)</p> <p>– profil bezpieczeństwa</p>	<p>przyczyn przerwania terapii, przeprowadzone na zdrowych ochotkach, przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych lub w warunkach in vitro,</p> <p>– oceniające efektywność kosztową.</p>	
Typ badań	<p>– randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.</p>	<p>– stanowiące kontynuację badań, subanalizy, analizy post-hoc i analizy dodatkowe dotyczące wybranych komparatorów,</p> <p>– stanowiące abstrakty, materiały konferencyjne, wstępne analizy i dodatkowe referencje z rejestru badań klinicznych dotyczące interwencji wnioskowanej,</p> <p>– stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych</p>	Typ badań wybrany prawidłowo
Inne kryteria	roz. 2.4 AKL wnioskodawcy	-	Kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań wtórnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
- European Medicines Agency (EMA),
- Health Canada.

Jako datę wyszukiwania podano 28 lipca 2021 r. W procesie wyszukiwania nie uwzględniono zawężenia odnośnie daty publikacji. Do oceny skuteczności włączano przeglądy z meta-analizą sieciową opublikowane do 5 lat wstecz, natomiast do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączano doniesienia bez względu na datę publikacji.

W celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- Cochrane Library,

Dodatkowo, w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych dokonano przeszukania medycznych serwisów internetowych, takich jak: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS; <http://annualmeeting.msca.org/>), European Federation of Neurological Societies (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), American Academy of Neurology (AAN; <http://www.aan.com/>), American Neurological Association (ANA; <http://www.aneuroa.org/>). Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (Trip Database; U.S. National of Health, www.clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register, www.clinicaltrialsregister.eu), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. Dodatkowo, wnioskodawca zadeklarował, iż przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi w celu odnalezienia

dotychczas, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych, jednakże wnioskodawca nie wskazuje nazwisk ekspertów, ani nie przedstawił formularza do zbierania danych.

Jako datę wyszukiwania we wszystkich bazach wskazano 28 lipca 2021 r. W procesie wyszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego (uwzględniono wszystkie doniesienia dotyczące zastosowania natalizumabu bez względu na datę opublikowania).

W odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych stawianym analizom HTA oraz zawartą w nim prośbę o uwzględnienie w analizie klinicznej porównania z lekami refundowanymi obecnie w programie lekowym B.46 (fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybina), wnioskodawca podaje, iż w dniu 28.03.2022 r., dokonano aktualizacji przeszukania bazy PubMed pod kątem dostępnych meta-analiz sieciowych NMA zawierających porównania pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu z lekami z programu B.46, a także poszukiwano badań pierwotnych, zawierających porównania bezpośrednie natalizumabu z wymienionymi lekami, w populacji pacjentów z RRMS.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu baz medycznych wnioskodawca zidentyfikował 2 randomizowane badania kliniczne (Mazdeh 2018, SURPASS), porównujące bezpośrednio natalizumab względem dwóch komparatorów tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT. Do analizy włączono także 9 przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi (Fogarty 2016, Giovannoni 2020, Lucchetta 2018, Xu 2018, Li 2020, Lucchetta 2019, Liu 2021, ICER 2017, Huisman 2017), zawierających porównanie pośrednie natalizumabu względem wszystkich komparatorów lub zestawienie wyników dla natalizumabu i komparatorów względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS.

Wnioskodawca odnalazł także szereg kohortowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność kliniczną natalizumabu.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki najnowszych przeglądów systematycznych włączonych przez wnioskodawcę oraz wyniki dotyczące skuteczności z badania Mazdeh 2018, a także wyniki wybranych badań obserwacyjnych. Wyniki dla pozostałych odnalezionych publikacji zostały opisane w AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
Mazdeh 2018 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Hamadan University of Medical Sciences	Typ: Badanie z randomizacją, bez zamaskowania Typ hipotezy: superiority Interwencja: natalizumab w dawce 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie); interferon beta-1a w dawce 20 µg/3x tydzień domięśniowo. Okres leczenia: 12 tygodni	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-50 lat, • rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM, • wystąpienie 2 potwierdzonych nawrotów w czasie poprzedniego roku mimo leczenia interferonem beta, • prawidłowa odpowiedź na pulsacyjną, wysokodawkową terapię kortykosteroidami, • nasilenie niepełnosprawności <6,0 w skali EDSS. Liczba pacjentów: natalizumab: 20 interferon beta-1a: 30	<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik rzutów, • zmiany stopnia niepełnosprawności według skali EDSS.
Badanie wtórne			
Giovannoni 2020 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Biogen	Typ: systematyczny przegląd literatury z pośrednim porównaniem mieszanym (MTC) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) w porównaniu z PLC u pacjentów z RRMS Do przeglądu włączono 51 badań RCT opisanych w 779 publikacjach, z których	Kryteria włączenia: Prospektywne, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji dorosłych chorych (tj. w wieku ≥18 lat) z potwierdzonym RRMS (≥85% badanej populacji) i poddanych leczeniu za pomocą DMT. Wykluczono badania przeprowadzone przez autorów.	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • ARR, • CDP utrzymujące się przez 6 miesięcy (CDP6M), • CDP utrzymujące się przez 3 miesiące

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w ramach porównań pośrednich uwzględniono dane z 33 badań klinicznych (18 badań z grupą placebo oraz 15 badań z aktywną grupą kontrolną).</p> <p>Interwencje</p> <p>natalizumab, fumaran dimetylu, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferonu beta-1b, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, okrelizumab, kładrybina lub placebo</p>		<p>(CDP3M),</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane
<p>Lucchetta 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the Institutional Development Support Program of the National Health System, Hospital Alemão Oswaldo Cruz</p>	<p>Typ:</p> <p>przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, którego celem było oszacowanie i porównanie skuteczności klinicznej dostępnych terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Do przeglądu włączono 40 badań RCT opisanych w 49 publikacjach, z których w ramach meta-analizy sieciowej uwzględniono dane z 37 badań klinicznych (10 badań z grupą placebo, 16 badań z aktywną grupą kontrolną oraz 14 badań porównujących różne schematy dawkowania DMT).</p> <p>Interwencje:</p> <p>natalizumab, alemtuzumab, azatiopryna, kładrybina, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, okrelizumab, rytuksymab lub placebo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>W opracowaniu uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych (II i dalszej fazy), w tym analizy post-hoc, w których analizowano efekty kliniczne DMT i leków immunosupresyjnych w monoterapii. Wykluczono badania z okresem obserwacji <12 tygodni oraz dotyczące innych niż RRMS postaci stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ARR, CDP utrzymujące się przez 6 miesięcy (CDP6M), CDP utrzymujące się przez 3 miesiące (CDP3M), przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych
<p>Xu 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Sciences Foundation of China, the National Clinical Research Center for Aging and Medicine</p>	<p>Typ:</p> <p>przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, w którym porównywano efekty kliniczne stosowania leków będących przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Interwencje:</p> <p>natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab, interferon beta-1a lub placebo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne opublikowane w języku angielskim, w których analizowano DMT będące przeciwciałami monoklonalnymi. Grupę kontrolną mogły stanowić ww. przeciwciała monoklonalne, interferon beta-1a lub placebo.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ARR, ciężkie zdarzenia niepożądane
<p>Liu 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Typ:</p> <p>Przegląd systematyczny, w którym porównywano efektywność kliniczną i poziomu przestrzegania terapii (ang. compliance) leków modyfikujących chorobę (DMT) zatwierdzonych przez FDA, stosowanych u chorych z RRMS.</p> <p>Interwencje:</p> <p>interferon beta, peginterferon beta, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, alemtuzumab, cyklofosfamid, lakwinimod, okrelizumab, kładrybina, azatiopryna, rytuksymab, ozanimod i ofatumumab</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> artykuły w języku angielskim; badania które obejmowały dorosłych uczestników z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS); randomizowane badania kliniczne; okres obserwacji ograniczony do 24 miesięcy. 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ARR; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; wyniki badania metodą rezonansu magnetycznego (redukcję liczby zmian w obrazach T2 oraz redukcję nowych zmian Gd+); 3-miesięczną progresję niepełnosprawności.
<p>ICER 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Typ:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie efektywności klinicznej daklizumabu, octanu glatirameru, interferonu β-1a, peginterferonu β-1a, interferonu β-1b, fumaranu dimetylu, fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu, natalizumabu, okrelizumabu i rytuksymabu stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jako dodatkowy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych badań klinicznych fazy II lub III, które bezpośrednio porównywały brane pod uwagę DMT lub obejmowały porównanie z placebo; badania, w których raportowano wskaźniki rzutów lub trwałej progresji niepełnosprawności w ciągu min 48-tyg obserwacji; 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość rzutów (ARR); postęp niepełnosprawności

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>komparator w opracowaniu uwzględniono także najlepszą opiekę podtrzymującą.</p> <p>Interwencje: Daklizumab, octan glatirameru, interferon β-1a, peginterferon β-1a, interferon β-1b, fumaran dimetylu, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab i rytuksymab.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania z uwzględnieniem stosowania dawek leków zgodnych ze wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, z wyjątkiem tych, które nie mają aktualnego wskazania FDA dla SM; w przypadku tych leków pod uwagę brano dawki podane w randomizowanych badaniach klinicznych. 	
<p>Li 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Typ: przeгляд systematyczny z meta-analizą sieciową, w którym oceniano efekty kliniczne 15 leków DMT zarejestrowanych przez agencję FDA w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Interwencje: interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru, mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab oraz okrelizumab.</p>	<p>Kryteria włączenia: Do przeglądu włączono randomizowane badania kliniczne, w których porównywano DMT zarejestrowane przez FDA stosowane w monoterapii względem placebo lub head-to-head u chorych z rozpoznaniem RRMS, bez względu na wiek i płeć.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie co najmniej 1 nawrotu w czasie 24 miesięcy, • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy.
Wybrane badania obserwacyjne			
<p>Spelman 2016 <u>Źródło finansowania:</u> NHMRC Career Development Award (Clinical), NHMRC Early Career Fellowship, NHMRC Project Grants, NHMRC Center for Research Excellence, SMBase Foundation (organizacja non-profit, otrzymująca wsparcie finansowe od Merck Serono, Biogen, Novartis Pharma, Bayer-Schering, Sanofi-Aventis, BioCSL). Program obserwacyjny dla Tysabri jest w pełni finansowany przez Biogen; granty Czeskiego Ministerstwa Edukacji.</p>	<p>Typ: badanie nierandomizowane, obserwacyjne, prawdopodobnie wielośrodkowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, typu IIID</p> <p>Interwencje: Grupa badana: natalizumab (Tysabri, brak danych dot. dawkowania); Grupa kontrolna: interferon beta-1b, interferon beta-1a lub octan glatirameru (brak danych dot. dawkowania);</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego w stanie aktywnym (definiowanym jako ≥ 1 rzut w czasie ostatnich 12 miesięcy lub ≥ 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem w momencie rozpoczęcia badania (definiowany jako czas rozpoczęcia terapii DMT); - pacjenci nie stosujący wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby. Porównania wykonywane były między dobranymi/ dostosowanymi parami pacjentów, którzy stosowali natalizumab i chorymi, którzy stosowali wybrane komparatory w ramach I linii leczenia modyfikującego przebieg choroby.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - pacjenci z danymi tylko dla mniej niż 3 miesięcy obserwacji lub brakiem badania mózgu metodą MRI w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii DMT byli wykluczeni z analizy.</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania rzutów SM; • odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie; • roczny wskaźnik k rzutów; • czas do wystąpienia pierwszego rzutu SM; • potwierdzona progresja niepełnosprawności trwająca 3 miesiące; • pole powierzchni pod krzywą zależności niepełnosprawności od czasu; • wynik w skali EDSS.
<p>Prosperini 2017</p>	<p>Typ: Retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, wielośrodkowe (8 ośrodków klinicznych we Włoszech), typu IIID</p> <p>Interwencje: Subpopulacja A: Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie odpowiadali na interferon beta (N=352) lub octan glatirameru (N=215), po co najmniej 12 miesiącach ciągłego leczenia; z grupy tej: - 215 chorych rozpoczęło terapię natalizumabem, - 202 chorych rozpoczęło stosowanie</p>	<p>Kryteria włączenia dla populacji A: - wystąpienie ≥ 2 nawrotów lub 1 nawrotu wraz z progresją niepełnosprawności według EDSS o $\geq 2,0$ punkty względem stanu w czasie wcześniejszej, rocznej terapii I linii interferonem beta lub octanem glatirameru.</p> <p>Kryteria wykluczenia dla populacji A: -wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych.</p> <p>Kryteria włączenia dla populacji B: - pacjenci z wysoko aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak objawów aktywności choroby (NEDA-3), • wystąpienie nawrotu, • czas do wystąpienia nawrotu, • progresja niepełnosprawności w skali EDSS, r • radiologiczna aktywność choroby,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p> fingolimodu, - 150 chorych zmieniło stosowany preparat w formie do wstrzyknięcia na inny (interferon beta na octan glatirameru i odwrotnie). Brak danych odnośnie dawkowania ww. DMT. Subpopulacja B: Pacjenci z wysoko aktywnym stwardnieniem rozsianym, wcześniej nieleczeni; uwzględniono łącznie 216 pacjentów z wysoko aktywnym RRMS, którzy rozpoczęli terapię I linii z zastosowaniem: interferonu beta-1b (w dawce 250 µg, co drugi dzień, n=42), interferon beta-1a (44 µg trzy razy w tygodniu, n=51), fingolimodu (n=63) lub natalizumabu (n=60).</p>	<p>rozsianego, wcześniej nieleczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby, u których wystąpiły ≥ 2 rzuty w poprzednim roku i ≥ 1 zmiana Gd+ w badaniu MRI mózgu lub rdzenia kręgowego; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia natalizumabem lub fingolimodem zgodnie z kryteriami obowiązującymi we Włoszech oraz pacjenci spełniający te same kryteria, ale którzy z uwagi na brak dostępności lub własne preferencje rozpoczęli terapię preparatami w formie do wstrzyknięcia (interferonami beta). Kryteria wykluczenia dla populacji B: - nie podano.</p>	<ul style="list-style-type: none"> redukcja stopnia nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS.

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do analizy klinicznej

Ocena jakości badań wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny włączonych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2. W tabeli poniżej przedstawiono skrócone wyniki oceny dla wybranych przeglądów systematycznych. Pełna ocena wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 14.12 AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do oceny jakości badań wnioskodawcy.

Tabela 24. Ocena jakości metodologicznej wybranych przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy

przeгляд systematyczny	ocena jakości w skali AMSTAR 2	uzasadnienie oceny
Giovannoni 2020	niska	<p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: „15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?”</p> <p>Odpowiedź „częściowo tak” na pytanie w domenie kluczowej: „2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?”</p>
Lucchetta 2018	niska	<p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: „15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?”</p>
Xu 2018	niska	<p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: 7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?</p> <p>Odpowiedź „częściowo tak” na pytanie w domenie kluczowej: 2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?</p> <p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie nieuznanej za kluczową: 10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>
Li 2020	niska	<p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: 7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?</p> <p>Odpowiedź „częściowo tak” na pytanie w domenie kluczowej: 2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?</p>
Lucchetta 2019	niska	<p>Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: „15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. publication bias) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?”</p>

przeгляд systematyczny	ocena jakości w skali AMSTAR 2	uzasadnienie oceny
Liu 2021	niska	Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: 7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? Odpowiedź „częściowo tak” w domenie kluczowej: 4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? Odpowiedź „nie” w domenie nie uznanej za kluczową: 10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?
ICER 2017	niska	Odpowiedź „nie” na pytanie w domenie kluczowej: 7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? Odpowiedź „częściowo tak” w domenie kluczowej: 4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? Odpowiedź „nie” w domenie nie uznanej za kluczową: 5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? Odpowiedź „nie” w domenie nie uznanej za kluczową: 10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?

Ocena jakości badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki oceny badań pierwotnych Mazdeh 2018 przeprowadzonej przez wnioskodawcę w skali Cochrane. Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Mazdeh 2018 jako wysokie/ niejasne. Agencja nie wnosi uwag do przeprowadzonej oceny.

Tabela 25. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Mazdeh 2018

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Brak opisu metody randomizacji; w publikacji podano informację, że pacjenci zostali zrandomizowani do 2 grup przez personel medyczny w szpitalu.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Brak zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko	Podano informację o wycofaniu pacjentów z badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów. Jednośrodkowy charakter badania
Końcowa ocena wnioskodawcy	Wysokie/ niejasne ryzyko	

Ocena jakości badań obserwacyjnych

Wnioskodawca dokonał oceny jakości nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną w oparciu o skalę NOS (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale), która w oparciu o serię pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu case-control). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości. Ocena znajduje się w rozdziale 14.10 AKL wnioskodawcy, a wynik oceny przedstawiono w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:Ograniczenia przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi uwzględnionych w analizie klinicznej:

- w przeglądach systematycznych uwzględniano badania w populacji ogólnej pacjentów z RRMS (w tym badania gdzie pacjenci z RRMS stanowili większość chorych); jedynie w przeglądzie Huisman 2017 podjęto próbę przeprowadzenia meta-analizy sieciowej w populacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą i w populacji z RES, przy czym finalnie było możliwe jedynie przeprowadzenie porównania natalizumabu z placebo i fingolimodem w populacji RES;
- w badaniach włączonych do przeglądów występowały pewne różnice w charakterystykach pacjentów, pod względem odsetka osób z RRMS, odsetka pacjentów stosujących wcześniej inne terapie czy braku szczegółowych informacji na temat przebiegu choroby i/lub cech demograficznych pacjentów;
- w badaniach włączonych do przeglądów występowały różnice w definiowaniu niektórych punktów końcowych, np. związanych z profilem bezpieczeństwa, występowaniem zmian w MRI, które uniemożliwiały przeprowadzenie porównania z częścią z komparatorów;

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- badanie RCT Mazdeh 2018 – jednośrodkowe, nie zastosowano zamaskowania, a w referencyjnej publikacji nie opisano metody randomizacji poza informacją, że przeprowadził ją personel ośrodka klinicznego, niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, inny preparat handlowy interferonu beta-1a CinnoVex, niedostępny w Polsce (stosowany 3x w tygodniu, w dawce 20 µg, domięśniowo; przy czym wyniki badań RCT wskazują, że efektywność CinnoVex i Avonex jest porównywalna
- badanie RCT SUPRESS – badanie otwarte, częściowo opublikowane, opisane jedynie na stronie rejestru badań klinicznych, żaden z pacjentów planowo nie ukończył badania, z uwagi na jego przedwczesne przerwanie decyzją sponsora (głównie z uwagi na wolno przebiegającą rekrutację), niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów, ocena jedynie bezpieczeństwa terapii;
- badania bez randomizacji uwzględnione w ramach bezpośredniego porównania natalizumabu z komparatorami były badaniami retrospektywnymi [Spelman 2016, Lanzillo 2012, Spelman 2015, Castillo-Triviano 2011, Johnson 2015, Prosperini 2017, Vollmer 2019, De Masi 2021, Saccà 2019], a tylko następujące badania miały charakter analizy prospektywnej [Prosperini 2012, Kapica-Topczewska 2019, Zivadinov 2012],
- w retrospektywnych badaniach [Spelman 2016, Spelman 2015] w ramach porównania skuteczności klinicznej natalizumabu z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru uwzględniono 2 różne kohorty pacjentów; dane pacjentów stosujących natalizumab pochodziły z badania obserwacyjnego o akronimie TOP, a dane dotyczące leczenia interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub/i octanem glatirameru ekstrahowano z rejestru MSBase; grupy dostosowywano za pomocą metody ang. propensity score–matching,
- w badaniach kohortowych [Spelman 2016, Spelman 2015, Johnson 2015, Prosperini 2017, Da Masi 2021] nie przeprowadzono porównania bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub/i octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu,
- założeniem w prospektywnym badaniu Kapica-Topczewska 2019 opartym na danych z rejestru chorych leczonych w ramach programów lekowych w Polsce, było porównanie skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia tj. interferonu i octanu glatirameru oraz oddzielnie, leków stosowanych w II linii leczenia tj. natalizumabu i fingolimodu; ze względu na niejasne przedstawienie surowych danych, autorzy analizy odstąpili od przeprowadzenia bezpośrednich porównań wyników raportowanych dla natalizumabu oraz interferonu betu lub octanu glatirameru,
- w badaniu Castillo-Triviano 2011 nie zdefiniowano określenia „przełomu” choroby (ang. breakthrough), będącego wskazaniem do zmiany terapii,
- w publikacjach dotyczących badań obserwacyjnych [Lanzillo 2012, Prosperini 2012, Belachew 2011, Outteryck 2014, Totaro 2014, Ghezzi 2010, Giaccoppo 2017, Prosperini 2016] nie podano informacji o sponsorach,
- w badaniu Saccà 2019 oceniano jedynie przyczyny zmiany terapii stosowanej w I linii leczenia, w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych; mediana liczby rzutów wynosiła 1 w przypadku natalizumabu (zatem była niższa od wymaganej w kryteriach dla RES, przy czym u większości pacjentów występowały

jednocześnie zmiany w MRI a także >9 zmian w obrazach T2); w badaniu stosowane leki, w tym natalizumab, porównywano z interferonem, stanowiącym terapię referencyjną;

- w badaniu AFFIRM [Hutchinson 2009, Polman 2006, Havrdova 2009, Kappos 2013, Phillips 2011] natalizumab porównywano z nieodpowiednim komparatorem (placebo); badanie to przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów z RRMS jednakże przedstawiono również wyniki analizy w podgrupie pacjentów z RES.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dostępne randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio natalizumab z wybranymi komparatorami odnoszą się jedynie do porównania z interferonem beta-1a (Mazdeh 2018) w zakresie skuteczności. Nie odnaleziono prospektywnych badań bezpośrednio porównujących natalizumab z pozostałymi komparatorami (interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid);
- kryteria włączenia do badania Mazdeh 2018, porównującego bezpośrednio natalizumab z interferonem beta-1a w zakresie skuteczności terapii ograniczały się do zdiagnozowanej postaci remisyjno-rzutowej choroby, dwóch potwierdzonych rzutów choroby w roku poprzedzającym włączenie do badania podczas stosowania terapii interferonem-beta, właściwej odpowiedzi na terapię pulsacyjną wysokimi dawkami kortykosteroidów oraz punktacją w skali EDSS poniżej 6. Oznacza to, że populacja badania Mazdeh 2018 jedynie częściowo odpowiada populacji wnioskowanej (populacji, u której natalizumab jest refundowany obecnie, nie odnosi się zaś do pacjentów, którzy zostaliby objęci refundacją natalizumabu po zmianie sposobu refundacji).
- kryteria włączenia do badania REVEAL, porównującego bezpośrednio natalizumab z fingolimodem obejmowały pacjentów z RRMS (18-60 lat) z ≥ 1 nową zmianą Gd+ w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥ 2 nowymi zmianami w obrazach T2 w MRI mózgu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci mogli być wcześniej leczeni przez ≥ 6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, jeśli mieli ≥ 9 zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w MRI mózgu i doświadczyli ≥ 1 nawrotu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci wcześniej nieleczeni na SM oraz pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przez < 6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, byli uwzględnieni tylko wtedy, gdy mieli ≥ 2 nawroty powodujące niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących natalizumab względem analizowanych komparatorów we wnioskowanej, rozszerzonej populacji SOT jak i RES,
- zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem:
 - interferonu beta-1b [Mazdeh 2018] przeprowadzono w populacji pacjentów z RRMS, u których wystąpiły 2 rzuty choroby mimo stosowania interferonu beta (co częściowo odpowiada założeniom subpopulacji SOT),
 - interferonu beta-1a lub octanu glatirameru [SURPASS] przeprowadzono w populacji pacjentów z RRMS leczonych IFN- β lub octanem glatirameru, z ≥ 1 rzutem LUB ≥ 2 zmianami z MRI (co jedynie częściowo odpowiada założeniom subpopulacji SOT);
- porównanie skuteczności klinicznej natalizumabu względem interferonu beta i/lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu oparte zostało przede wszystkim na retrospektywnych lub prospektywnych badaniach kohortowych przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie I rzutu,
- w kohortowych badaniach obserwacyjnych oceniano skuteczność kliniczną natalizumabu w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru lub fumaranu dimetylu, w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I, w różnym stopniu spełniających kryteria włączenia dla SOT; niemniej tylko w jednym badaniu [Spelman 2016] analizowano subpopulację pacjentów częściowo odpowiadającą wnioskowanej, rozszerzonej populacji SOT, zgodnie z proponowaną modyfikacją programu lekowego dla natalizumabu (≥ 1 rzut oraz ≥ 1 zmiana Gd+) ale należy pamiętać, że badaną populację stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni; ponadto w badaniu kohortowym [Prosperini 2012] analizowano podgrupę pacjentów,

którzy doświadczyli ≥ 2 nawrotów lub 1 nawrotu wraz z nasileniem stopnia niepełnosprawności $\geq 2,0$ w skali EDSS podczas rocznego, wcześniejszego leczenia za pomocą interferonu beta/ octanu glatirameru,

- w przypadku subpopulacji RES, zidentyfikowano jedynie badania dotyczące porównania natalizumabu względem interferonu beta [Prosperini 2017] lub interferonu beta/octanu glatirameru [Spelman 2016],
- zidentyfikowano tylko 2 badania kohortowe umożliwiające porównanie efektów klinicznych natalizumabu względem fumaranu dimetylu [Prosperini 2012, Castillo-Triviano 2011] przeprowadzone głównie w populacji pacjentów wcześniej leczonych,
- nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych, w których porównywano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem peginterferonu beta-1a czy teryflunomidu zarówno w subpopulacji RES jak i SOT,
- w większości badań obserwacyjnych, w kohortach kontrolnych analizowano łącznie: interferon beta (bez podziału na interferon beta-1a oraz interferon beta-1b) oraz octan glatirameru (...). Dodatkowo, nie podawano sposobu dawkowania analizowanych komparatorów, niemniej w części badań podawano nazwy handlowe zastosowanych preparatów zawierających interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru,
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących natalizumab z peginterferonem beta-1a oraz ograniczone porównanie z teryflunomidem, konieczne było oparcie wnioskowania o wyniki przedstawione w ramach przeprowadzonych meta-analiz sieciowych, porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w ramach meta-analiz sieciowych możliwe było tylko dla ogólnej populacji pacjentów z RRMS,
- wyniki przedstawione w ramach meta-analiz sieciowych możliwe były do przedstawienia jedynie w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności trwającej 12 lub 24 tygodnie, częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia czy wynikami badania MRI.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badania włączone do AKL wnioskodawcy zostały przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS. W żadnym z badań (przeglądy systematyczne, badania RCT) nie przeprowadzono oceny skuteczności w subpopulacji zgodnej z założeniami włączenia do proponowanego programu lekowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Z uwagi na różnice w mechanizmie działania poszczególnych substancji aktywnych oraz aktualny sposób refundacji leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, osobno przedstawiono porównanie z lekami pierwszego wyboru, refundowanymi aktualnie w programie lekowym B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”: z interferonem beta, octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem, osobno zaś porównanie z lekami o mechanizmie działania zbliżonym do natalizumabu, refundowanymi aktualnie (obok natalizumabu) w programie lekowym B.46. „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).”

4.2.1.1. Porównanie pośrednie z interferonem beta, octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich z poszczególnymi komparatorami w odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądach systematycznych, zawierających pośrednie porównanie mieszane z interferonem beta i/lub octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem.

Pogrubiением zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, dla wszystkich analizowanych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT) substancji czynnych w odniesieniu do placebo (Giovannoni 2020) oraz dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Xu 2018, Liu 2021, ICER 2017).

Wyniki mieszanego porównania względem placebo Giovannoni 2020 wskazują, że natalizumab cechuje się największą, w porównaniu do innych DMT, skutecznością w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika rzutów – prawdopodobieństwo wyższej skuteczności niż placebo w przypadku natalizumabu wyniosło 30% (RR=0,32; 95% CrI: 0,23; 0,43), podczas gdy dla pozostałych preparatów DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu.

Wyniki wszystkich czterech odnalezionych przez wnioskodawcę meta-analiz sieciowych odnoszących się do porównania natalizumabu z innymi DMT w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów są spójne i wskazują na IS wyższą skuteczność natalizumabu niż wszystkich ocenianych komparatorów w zakresie rocznego wskaźnika rzutów. Szczegóły porównań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo (Giovannoni 2020) oraz wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Xu 2018, Li 2020, Lucchetta 2019, Liu 2021, ICER 2017) dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Analizowane interwencje	Giovannoni 2020 RR (95%CrI) Int. vs placebo	Lucchetta 2018 HR (95%CrI) NAT vs komp.	Xu 2018 RR (95%CI) NAT vs komp.	Liu 2021 RR (95%CI) NAT vs komp.	ICER 2017 RR (95%CrI) NAT vs komp.
Natalizumab 300 mg q4w	0,32 (0,23; 0,43)	nie dotyczy	-	nie dotyczy	nie dotyczy
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,50 (0,40; 0,61)	0,65 (0,53; 0,80)	-	0,63 (0,5; 0,81)	0,59 (0,44; 0,81)
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	0,64 (0,47; 0,88)	0,49 (0,37; 0,63)	-	-	0,50 (0,34; 0,72)
Octan glatirameru 40 mg tiw	0,66 (0,50; 0,86)	0,48 (0,38; 0,60)	-	-	0,46 (0,33; 0,67)
Octan glatirameru 20 mg od	0,63 (0,53; 0,72)	0,46 (0,38; 0,54)	-	porównanie odwrócone 2,12 (1,65; 2,68)	0,49 (0,39; 0,66)
Interferon beta-1b 250 µg EOD	0,65 (0,53; 0,78)	0,44 (0,36; 0,54)	-	porównanie odwrócone 2,15 (1,6; 2,82)	0,48 (0,37; 0,65)
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,65 (0,52; 0,81)	0,46 (0,37; 0,56)	-	porównanie odwrócone 2,17 (1,69; 2,76)	0,49 (0,38; 0,66)
Teryflunomid 14 mg od	0,74 (0,61; 0,89)	0,46 (0,37; 0,57)	-	0,46 (0,35; 0,60)	0,47 (0,35; 0,63)
Teryflunomid 7 od	-	0,43 (0,35; 0,53)	-	-	-
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,81 (0,69; 0,93)	0,37 (0,31; 0,44)	-	porównanie odwrócone 2,38 (1,87; 3,02)	0,37 (0,29; 0,49)
Interferon beta-1 a	-	-	0,41 (0,26; 0,64)	-	-

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. *every 2 weeks*) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości.

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

W tabeli poniżej zestawiono wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, dla wszystkich analizowanych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT) substancji czynnych w odniesieniu do placebo (Giovannoni 2020) oraz dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Li 2020).

Wyniki mieszanego porównania względem placebo Giovannoni 2020 wskazują na brak IS różnic w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach pomiędzy poszczególnymi analizowanymi DMT a placebo.

Wyniki meta-analizy sieciowej Luchetta 2018 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad octanem glatirameru 20 mg podawanym raz na dobę w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Nie odnotowano IS różnic dla porównań z pozostałymi analizowanymi komparatorami.

Wyniki meta-analizy sieciowej Li 2020 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1b oraz nad octanem glatirameru w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Nie odnotowano IS różnic dla porównań z pozostałymi analizowanymi komparatorami. Szczegóły przedstawiono w tabeli. Najwyższe prawdopodobieństwo skuteczności w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach związane było z zastosowaniem natalizumabu (76,7% według SUCRA).

Wyniki meta-analizy sieciowej ICER 2017 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad octanem glatirameru 40 mg oraz brak IS różnic pomiędzy natalizumabem oraz pozostałymi komparatorami. Warto podkreślić, że meta-analiza ICER 2017 oceniała skuteczność natalizumabu mi.in. w zakresie progresji niepełnosprawności trwającej 12 lub 24 tygodnie, przy czym preferowanym punktem końcowym była progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach). W przypadku braku preferowanego sposobu raportowania omawianego punktu końcowego uwzględniano wynik dla 12 tygodni. Poniżej przedstawiono wyniki dla tych interwencji, w przypadku których brak było informacji dotyczących progresji niepełnosprawności trwającej 24 tygodnie (tj. interferon β -1a 22 mg, teryflunomid 7/14 mg, fumaran dimetylu, octan glatirameru 40 mg, peginterferon β -1a).

Tabela 27. Wyniki mieszanego porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo (Giovannoni 2020) oraz wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Li 2020) dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach.

Analizowane interwencje	Giovannoni 2020 HR (95%CrI) NAT vs placebo	Lucchetta 2018 HR (95%CrI) NAT vs komparator	Li 2020 RR (95%CrI) NAT vs komparator	ICER 2017 RR (95% CrI) NAT vs komparator
Natalizumab 300 mg q4w	0,58 (0,32; 1,06)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Interferon beta-1a 44 μ g tiw	0,62 (0,33; 1,17)	0,89 (0,46; 1,70)	0,85 (0,50; 1,46)	-
Interferon beta-1a 30 μ g	-	-	0,66 (0,40; 1,11)	-
Interferon beta-1a 22 μ g tiw	0,68 (0,36; 1,27)	-	-	-
Fumarany dimetylu 240 mg bid	0,69 (0,44; 1,09)	0,90 (0,62; 1,30)	0,85 (0,57; 1,29)	0,89 (0,53; 1,49)
Teryflunomid 14 mg od	0,70 (0,38; 1,30)	-	0,75 (0,47; 1,21)	0,78 (0,46; 1,32)
Teryflunomid 7 mg	-	-	0,69 (0,43; 1,10)	-
Interferon beta-1a 30 μ g ow	0,74 (0,39; 1,41)	0,75 (0,45; 1,30)	-	-
Octan glatirameru 20 mg od	0,87 (0,48; 1,58)	0,67 (0,45; 0,99)	0,60 (0,38; 0,94)*	-
Octan glatirameru 40 mg	-	-	-	0,48 (0,25; 0,93)
Interferon beta-1b 250 μ g EOD	0,92 (0,40; 2,14)	0,64 (0,40; 1,00)	0,57 (0,33; 0,96)**	-
Peginterferon beta 125 q2w	-	0,90 (0,53; 1,50)	0,81 (0,49; 1,33)***	0,88 (0,47; 1,73)

q4w (ang. once every 4 weeks) raz na cztery tygodnie; q2w (ang. every 2 weeks) raz na 2 tygodnie; EOD (ang. every other day) co drugi dzień; od (ang. once daily) raz na dobę; tiw (ang. 3 times a week) trzy razy w tygodniu; bid (ang. twice daily) dwa razy na dobę; ow (ang. once per week) raz w tygodniu; CrI (ang. credible interval) przedział wiarygodności. RR (ang. rate ratio) współczynnik częstości.

*dawka nieznaną

** dawka nieznaną (Betaseron)

*** peginterferon beta-1a (Plegridy)

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach

W tabeli poniżej zestawiono wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, dla wszystkich analizowanych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT) substancji czynnych w odniesieniu do placebo (Giovannoni 2020) oraz dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018).

Wyniki mieszane porównania względem placebo Giovannoni 2020 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad placebo w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, różnice pomiędzy pozostałymi komparatorami a placebo nie były IS.

Wyniki meta-analizy sieciowej Luchetta 2018 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a 44 µg podawanym 3 razy w tygodniu, interferonem beta-1a 30 µg raz w tygodniu, octanem glatirameru 40 mg podawanym 3 razy w tygodniu oraz octanem glatirameru 20 mg podawanym raz na dobę w zakresie redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy natalizumabem a interferonem beta-1b 250 µg podawanym co drugi dzień pomiędzy natalizumabem a fumaranem dimetylu 240 mg podawanym dwa razy na dobę. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Wyniki meta-analizy sieciowej ICER 2017 uwzględniające dane dla progresji po 24 tygodniach wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem, a uwzględnionymi komparatorami. Warto podkreślić, że meta-analiza ICER 2017 oceniała skuteczność natalizumabu m.in. w zakresie progresji niepełnosprawności trwającej 12 lub 24 tygodnie, przy czym preferowanym punktem końcowym była progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 24 tygodnie (liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 24 tygodniach). W przypadku braku preferowanego sposobu raportowania omawianego punktu końcowego uwzględniano wynik dla 12 tygodni. Dla niektórych ocenianych interwencji (tj. interferon β-1a 22 mg, teryflunomid 7/14 mg, fumaran dimetylu, octan glatirameru 40 mg, peginterferon β-1a) brak było informacji dotyczących progresji niepełnosprawności trwającej 24 tygodnie, zatem wyniki te przedstawiono wyżej, w punkcie dotyczącym progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki mieszane porównania skuteczności klinicznej DMT (natalizumab oraz komparatory) względem placebo (Giovannoni 2020) oraz wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018) dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach.

Analizowane interwencje	Giovannoni 2020 HR (95%CrI) int. vs placebo	Lucchetta 2018 HR (95%CrI) NAT vs komparator	ICER 2017 RR (95% CrI) NAT vs komparator
Natalizumab 300 mg q4w	0,46 (0,25; 0,84)	nie dotyczy	nie dotyczy
Interferon beta-1a 44 µg tiw	0,67 (0,37; 1,21)	0,57 (0,35; 0,95)	0,77 (0,46; 1,30)
Fumaran dimetylu 240 mg bid	0,71 (0,44; 1,12)	0,82 (0,50; 1,40)	-
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,73 (0,38; 1,42)	0,53 (0,36; 0,78)	0,70 (0,43; 1,12)
Teryflunomid 14 mg od	0,75 (0,40; 1,42)	-	-
Octan glatirameru 20 mg od	0,93 (0,50; 1,72)	0,62 (0,41; 0,97)	0,75 (0,46; 1,22)
Interferon beta-1b 250 EOD	-	1,40 (0,66; 3,00)	0,85 (0,51; 1,47)
Octan glatirameru 40 tiw	-	0,37 (0,19; 0,66)	-

q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz na cztery tygodnie; EOD (ang. *every other day*) co drugi dzień; od (ang. *once daily*) raz na dobę; tiw (ang. *3 times a week*) trzy razy w tygodniu; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once per week*) raz w tygodniu; CrI (ang. *credible interval*) przedział wiarygodności. HR (ang. *hazard ratio*) hazard względny.

Nawrót choroby

W tabeli poniżej zestawiono wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów w zakresie wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy (Li 2020) lub braku nawrotu choroby (Xu 2018).

Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2020 wskazują na IS przewagę natalizumabu nad wszystkimi analizowanymi komparatorami za wyjątkiem peginterferonu beta-1a, w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia co najmniej jednego nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji.

Wyniki meta-analizy sieciowej Xu 2018 porównującej natalizumab z interferonem beta-1a wskazują na IS przewagę natalizumabu w zakresie prawdopodobieństwa szansy na brak nawrotu choroby.

Tabela 29. Wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów) w zakresie wystąpienia ≥ 1 nawrotu choroby w ciągu 24 mies. (Li 2020) lub braku nawrotu choroby (Xu 2018).

Interwencja alternatywna (komparator)	≥ 1 nawrót choroby w ciągu 24 mies. Li 2020 RR (95% CrI) Natalizumab vs komparator	Brak nawrotu choroby Xu 2018 RR (95% CI) Natalizumab vs komparator
Interferon beta-1a (Rebif [®])	0,64 (0,52; 0,78)	-
Interferon beta-1a (Avonex [®])	0,59 (0,48; 0,73)	-
Interferon beta 1-a, brak określonej dawki	-	2,45 (1,47; 4,09)
Interferon beta-1b (Betaseron [®])*	0,63 (0,52; 0,78)	-
Peginterferon beta-1a (Plegridy [®])	0,82 (0,63; 1,06)	-
Octan glatirameru	0,64 (0,53; 0,79)	-
Fumaran dimetylu	0,79 (0,64; 0,99)	-
Teryflunomid 14 mg	0,66 (0,52; 0,84)	-
Teryflunomid 7 mg	0,62 (0,49; 0,78)	-

RR (ang. *rate ratio*) współczynnik częstości; *w Unii Europejskiej zarejestrowany pod nazwą Betaferon

4.2.1.2. Porównanie pośrednie z kładrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich z poszczególnymi komparatorami w odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądach systematycznych, zawierających pośrednie porównanie mieszane z kładrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową w zakresie rocznego wskaźnika rzutów dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Xu 2018, Liu 2021, ICER 2017).

Wszystkie cztery odnalezione przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017). Dwie meta-analizy sieciowe (Lucchetta 2018, ICER 2017) wskazują na przewagę natalizumabu nad fingolimodem w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, podczas gdy wyniki meta-analizy sieciowej Liu 2021 wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem. Wyniki meta-analizy sieciowej Lucchetta 2018 wskazują na przewagę natalizumabu nad kładrybiną w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, podczas gdy wyniki meta-analizy sieciowej Liu 2021 wskazują na brak IS różnic pomiędzy tymi interwencjami.

Tabela 30. Wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017) dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR)

Porównanie natalizumabu względem poszczególnych komparatorów	Liu 2021 RR (95% CrI)	Lucchetta 2018 HR (95% CrI)	Xu 2018 RR (95% CI)	ICER 2017 RR (95% CrI)
vs kładrybina 3,5 mg/kg	0,74 (0,54; 1,02)	0,74 (0,57; 0,96)	-	-
vs fingolimod 0,5 mg qd	0,66 (0,51; 0,84)	0,67 (0,55; 0,81)	-	0,67 (0,51; 0,91)
vs alemtuzumab 12 mg qd	0,95 (0,7; 1,3)	Alemtuzumab 12 mg vs natalizumab 300 mg q4w: 0,99 (0,78; 1,30)	1,33 (0,79; 2,22)	Alemtuzumab vs natalizumab: 0,92 (0,63; 1,23)
vs okrelizumab 600 mg q24w	0,84 (0,61; 1,15)	0,84 (0,65; 1,10)	0,90 (0,55; 1,48)	0,89 (0,65; 1,29)

q4w (ang. once every 4 weeks) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. once every 24 weeks) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. credible interval) przedział wiarygodności. HR (ang. hazard ratio) hazard względny.

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 3 miesiącach

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Li 2020, ICER 2017). Dla meta-analizy ICER 2017 przedstawiono wyniki odnalezione przez analizytków Agencji w publikacji źródłowej, ponieważ wnioskodawca przedstawił wyniki wyłącznie dla progresji niepełnosprawności po 3 lub 6 miesiącach (w przypadku ocenianych interwencji dla progresji niepełnosprawności po 6 miesiącach).

Wyniki odnalezionych meta-analiz sieciowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Tabela 31. Wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Li 2020, ICER 2017) dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach

Porównanie natalizumabu względem poszczególnych komparatorów	Lucchetta 2018 HR (95% CrI)	Li 2020 RR (95% CrI)	ICER 2017* RR (95% CrI)
vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,82 (0,54; 1,30)	-	-
vs fingolimod 0,5 mg qd	0,73 (0,52; 1,00)	0,68 (0,45; 1,00)	0,74 (0,49-1,19)
vs alemtuzumab 12 mg qd	Alemtuzumab vs natalizumab: 0,58 (0,23; 1,40)	Alemtuzumab vs natalizumab: 0,46 (0,18; 1,19)	Alemtuzumab vs natalizumab: 0,55 (0,24-1,24)
vs okrelizumab 600 mg q24w	1,40 (0,68; 2,80)	Okrelizumab vs natalizumab: 0,74 (0,40; 1,38)	Okrelizumab vs natalizumab: 0,77 (0,41-1,37)

q4w (ang. once every 4 weeks) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. once every 24 weeks) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. credible interval) przedział wiarygodności. HR (ang. hazard ratio) hazard względny.

*wyniki odnalezione przez analityków Agencji w publikacji źródłowej, wnioskodawca podał jedynie wyniki dla progresji niepełnosprawności po 3 lub 6 miesiącach.

Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 6 miesiącach

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach dla natalizumabu w odniesieniu do poszczególnych komparatorów (Lucchetta 2018, Li 2020, ICER 2017).

Wyniki odnalezionych meta-analiz sieciowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a kladrybiną, alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Wyniki meta-analizy Lucchetta 2018 wskazują na IS przewagę natalizumabu w zakresie progresji niepełnosprawności po 6 miesiącach, podczas gdy wyniki meta-analizy ICER 2017 wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem w zakresie zapobiegania progresji niepełnosprawności po 6 miesiącach.

Tabela 32. Wyniki meta-analiz sieciowych (natalizumab względem poszczególnych komparatorów (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017) dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach

Porównanie natalizumabu względem poszczególnych komparatorów	Lucchetta 2018 Hazard względny (HR) (95% CrI)	ICER 2017 Współczynnik częstości (RR) (95% CrI)
vs kladrybina 3,5 mg/kg	0,84 (0,52; 1,30)	-
vs fingolimod 0,5 mg qd	0,68 (0,49; 0,94)	0,82 (0,49; 1,36)
vs alemtuzumab 12 mg qd	Alemtuzumab vs natalizumab: 1,00 (0,58; 1,40)	Alemtuzumab vs natalizumab: 0,76 (0,39; 1,43)
vs okrelizumab 600 mg q24w	0,91 (0,50; 1,70)	Okrelizumab vs natalizumab: 0,84 (0,43; 1,59)

q4w (ang. once every 4 weeks) raz co cztery tygodnie; q24w (ang. once every 24 weeks) raz co dwadzieścia cztery tygodnie; qd – raz na dobę; CrI (ang. credible interval) przedział wiarygodności. HR (ang. hazard ratio) hazard względny.

W załączniku „Tysabri (natalizumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby -

porównanie z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46” do AKL wnioskodawcy dodatkowo można odnaleźć porównanie natalizumabu z fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy (Li 2020). Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem, a ocenianymi komparatorami.

4.2.1.3. Porównanie bezpośrednie natalizumabu z interferonem beta

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania Mazdeh 2018, oceniającego skuteczność natalizumabu versus interferon beta 1-a. Wnioskodawca nie odnalazł innych badań bezpośrednio porównujących skuteczność natalizumabu z innymi komparatorami. Stosowanie natalizumabu wiązało się z IS wyższym prawdopodobieństwem braku nawrotu choroby w porównaniu do interferonu beta-1a oraz IS niższym ryzykiem wystąpienia 1 i 2 nawrotów w okresie 12 miesięcy. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki porównania bezpośredniego Mazdeh 2018: natalizumab vs interferon beta-1a w zakresie braku wystąpienia nawrotu choroby, wystąpienia 1 nawrotu choroby lub wystąpienia 2 nawrotów; okres obserwacji: 12 miesięcy.

Punkt końcowy	Natalizumab N=20 n (%)	Interferon beta-1a N=30 n (%)	Wynik RR/Peto OR (95% CI), p
Brak nawrotu choroby	18 (90%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =45,98 (14,31; 147,67), p<0,05
Pacjenci z 1 nawrotem	2 (10%)	11 (36,6%)	RR=0,27 (0,07; 0,93), p< 0,05
Pacjenci z 2 nawrotami	0 (0,0%)	19 (63,3%)	OR _{Peto} =0,07 (0,02; 0,23; p<0,05

Dodatkowo, stosowanie natalizumabu wpływało na punktację EDSS uzyskiwaną przez pacjentów. Podczas okresu obserwacji 12 miesięcy, w pierwszych czterech miesiącach pacjenci otrzymujący natalizumab mieli IS wyższe punkty w skali niepełnosprawności EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a. Jednakże, w ostatnich trzech miesiącach (miesiące 10-12) sytuacja uległa odwróceniu: pacjenci otrzymujący natalizumab mieli IS mniej punktów w skali EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a (punkty EDSS \pm SD w miesiącu 1.: grupa badana: 5,45 \pm 0,15 versus grupa kontrolna: 4,52 \pm 1,09; punkty EDSS \pm SD w miesiącu 12.: grupa badana: 3,98 \pm 1,37 versus grupa kontrolna: 5,10 \pm 1,18).

4.2.1.4. Porównanie bezpośrednie z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru (badania retrospektywne)

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania Spelman 2016 uzyskane w podgrupie pacjentów z RRSM leczonych w pierwszej linii, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania wystąpił ≥ 1 nawrót oraz ≥ 1 zmiana Gd+ przed włączeniem do badania (N=193), [redacted] oraz w podgrupie pacjentów z RRSM leczonych w pierwszej linii, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania wystąpiły ≥ 2 rzuty oraz ≥ 1 zmiana Gd+ (N=55), [redacted]

W obu analizowanych podgrupach natalizumab okazał się IS lepszy niż leki stosowane w ramach grupy kontrolnej (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w zakresie zmniejszenia rocznego wskaźnika rzutów (ARR) oraz czasu do wystąpienia nawrotu. W żadnej z analizowanych podgrup różnica pomiędzy natalizumabem a lekami stosowanymi w grupie kontrolnej w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności wg EDSS nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki porównania bezpośredniego Spelman 2016: natalizumab vs grupa kontrolna: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (ARR), czas do nawrotu oraz czasu do progresji niesprawności wg EDSS.

Punkt końcowy	Podgrupa: ≥1 rzut oraz ≥1 zmiana Gd+ N=193		Podgrupa: ≥2 rzuty oraz ≥1 zmiana Gd+ N=55	
	natalizumab	interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	natalizumab	interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru
ARR, średnia ± SD	0,18 ± 0,60	0,60 ± 0,94	0,16 ± 0,39	0,79 ± 1,15
	p<0,0001		<0,0001	
Czas do nawrotu	HR=0,41 (95% CI: 0,28, 0,89), p<0,001		HR=0,40 (95% CI: 0,21, 0,77), p=0,006	
Czas do progresji niesprawności według EDSS	HR=0,75 (95% CI: 0,40, 1,38), p=0,349		HR=0,68 (95% CI: 0,21, 2,14), p=0,506	

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania Prosperini 2017, uzyskane w podgrupie pacjentów z RRSM, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania podczas leczenia interferonem beta lub octanem glatimeru wystąpiły ≥2 rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności [redacted] oraz w podgrupę pacjentów wcześniej nieleczonych, u których w poprzednim roku wystąpiły ≥2 rzuty i ≥1 zmiana Gd+ [redacted].

W obu analizowanych podgrupach natalizumab okazał się IS bardziej skuteczny w porównaniu z lekiem stosowanym w grupie kontrolnej (interferon beta lub octan glatirameru w podgrupie pacjentów, u których wystąpiły ≥2 rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; interferon beta w podgrupie nieleczonych wcześniej pacjentów, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpiły ≥2 rzuty i ≥1 zmiana Gd+) w zakresie braku nawrotu. W analizowanych podgrupach różnica pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie braku progresji niepełnosprawności nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Wyniki w zakresie braku nawrotu oraz braku progresji niepełnosprawności w analizowanych podgrupach w badaniu Prosperini 2017.

Punkt końcowy	Podgrupa: ≥2 rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru		Podgrupa: ≥2 rzuty i ≥1 zmiana Gd+ w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pacjenci wcześniej nieleczeni	
	natalizumab, N=110	interferon beta lub octan glatirameru, N=110	natalizumab, N=40	interferon beta, N=40
Brak nawrotu	80%	56%	88%	58%
	HR=0,37 (95%CI: 0,22; 0,65), p<0,001		HR=0,29 (0,11; 0,81), p<0,045	
Brak progresji niesprawności	82%	67%	95%	73%
	HR=0,58 (0,33; 1,02), p=0,18		HR=0,18 (0,04; 0,82), p=0,081	

Wyniki pozostałych badań obserwacyjnych porównujących natalizumab z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz octanem glatirameru przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 97-115, a z fumaranem dimetylu na stronach 116-118.

4.2.1.5. Porównanie bezpośrednio natalizumabu z fingolimodem, kladrybiną, alemtuzumabem (badania retrospektywne)

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki retrospektywnych badań porównujących skuteczność natalizumabu i poszczególnych komparatorów, odnalezionych i opisanych przez wnioskodawcę. Szczegółowy opis odnalezionych badań oraz wyników innych niż opisane znajduje się w załączniku do AKL wnioskodawcy „Tysabri (natalizumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby - porównanie z lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46” na stronach 13-21.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W tabeli poniżej skróto przedstawiono zestawienie wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych, w których oceniono roczny wskaźnik rzutów w populacji pacjentów leczonych natalizumabem oraz fingolimodem. Wyniki czterech spośród sześciu opisanych przez wnioskodawcę badań wskazują na IS przewagę natalizumabu nad fingolimodem w zakresie obniżania rocznego wskaźnika rzutów, pozostałe dwie prace wskazują na brak IS różnic pomiędzy ww. terapiami.

Jedynie odnalezione przez wnioskodawcę badanie retrospektywne porównujące natalizumab z kladrybiną w zakresie ARR (Singori 2020) wskazuje na IS przewagę natalizumabu nad kladrybiną w zakresie obniżania rocznego wskaźnika rzutów.

Jedynie odnalezione przez wnioskodawcę badanie retrospektywne porównujące natalizumab z alemtuzumabem w zakresie ARR (Kalincik 2017) wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie obniżania rocznego wskaźnika rzutów.

Tabela 36. Wyniki porównania natalizumabu i fingolimodu w zakresie ARR – badania obserwacyjne odnalezione przez wnioskodawcę

Akronim badania	Wynik porównania
natalizumab versus fingolimod	
REVEAL (Butzkueven 2020)	Natalizumab IS bardziej obniża ARR ($p=0,023$) w porównaniu do fingolimodu
Meca-Lallana 2020	Natalizumab IS bardziej obniża ARR ($p=0,00064$) w porównaniu z fingolimodem, ale po zastosowaniu dopasowania wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched), różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.
Guger 2018	Natalizumab IS bardziej obniżał ARR po 12 ($p=0,001$) i 24 miesiącach ($p=0,005$) w porównaniu z fingolimodem w ogólnym modelu liniowym
Koch-Henriksen 2017	Brak IS różnic pomiędzy natalizumabem i fingolimodem w zakresie wskaźnika rzutów ($p=0,53$)
Baroncini 2016	Natalizumab IS bardziej obniżał ARR w porównaniu z fingolimodem
Cohen 2021	Brak istotnych różnic między grupami w zakresie ARR
natalizumab versus kladrybina	
Singori 2020	Natalizumab IS bardziej obniża ARR (dla porównania kladrybina vs natalizumab stosunek ARR=2,13; $p=0,014$)
natalizumab versus alemtuzumab	
Kalincik 2017	Brak IS różnic w zakresie ARR w czasie 4 lat dla natalizumabu i alemtuzumabu ($p=0,78$)

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnalezionych meta-analiz sieciowych są spójne i wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów w zakresie: ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych oraz ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych. Jedynym istotnym statystycznie wynikiem było ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych (niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta) odnotowanym w analizie Lucchetta 2019.

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla metaanaliz

Analizowane interwencje	Giovannoni 2020 OR (95%CrI) substancja czynna vs placebo	Lucchetta 2018 RR (95% CrI) NAT vs komparator	Xu 2018 RR (95% CI) NAT vs komparator	Li 2020 RR (95% CI) NAT vs komparator	Lucchetta 2019 RR (95% CrI) NAT vs komparator
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Natalizumab 300 mg q4w	1,24 [0,36; 4,26]	-	-	-	-
Fumaran dimetylu 240 mg bid	1,05 [0,42; 2,55]	-	-	0,81 [0,45; 1,47]	-
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	-	-	-	0,84 [0,39; 1,80]	1,09 [0,72; 1,66]
Octan glatirameru 40 mg tiw	-	-	-	0,85 [0,42; 1,72]*	0,96 [0,70; 1,35]

Analizowane interwencje	Giovannoni 2020 OR (95%CrI) substancja czynna vs placebo	Lucchetto 2018 RR (95% CrI) NAT vs komparator	Xu 2018 RR (95% CI) NAT vs komparator	Li 2020 RR (95% CI) NAT vs komparator	Luchetta 2019 RR (95% CrI) NAT vs komparator
Octan glatirameru 20 mg od	1,01 [0,30; 3,30]	-	-	-	0,97 [0,66; 1,44]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	-	-	-	-	1,12 [0,68; 1,85]
Teryflunomid 14 mg od	-	-	-	0,68 [0,36; 1,29]	-
Teryflunomid 7 od	-	-	-	0,77 [0,41; 1,46]	-
Interferon beta-1a 30 µg ow	0,63 [0,18; 2,18]	-	-	-	1,18 [0,79; 1,81]
Interferon beta-1 a	-	-	1,02 [0,54; 1,95]	0,80 [0,32; 2,03]	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych					
Fumaran dimetylu 240 mg bid	-	-	-	-	1,19 [0,69; 2,12]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	-	-	-	2,21 [0,56; 8,74]	0,38 [0,14; 0,96]
Octan glatirameru 40 mg tiw	-	-	-	-	0,50 [0,09; 2,19]
Octan glatirameru 20 mg od	-	1,00 [0,26; 2,80]	-	1,55 [0,49; 4,86]*	1,28 [0,69; 2,44]
Interferon beta-1b 250 µg EOD	-	1,00 [0,20; 3,70]	-	1,58 [0,40; 6,20]	1,30 [0,49; 3,36]
Interferon beta-1a 44 µg tiw	-	0,80 [0,18; 2,60]	-	-	0,44 [0,09; 1,72]
Teryflunomid 14 mg od	-	-	-	0,84 [0,26; 2,76]	-
Teryflunomid 7 od	-	-	-	0,81 [0,25; 2,64]	-
Interferon beta-1a 30 µg ow	-	1,10 [0,34; 3,50]	-	0,57 [0,18; 1,85]	1,28 [0,69; 2,43]
Interferon beta-1 a	-	-	0,56 [0,21; 1,48]	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane					
Fumaran dimetylu 240 mg bid	-	-	-	1,56 [0,55; 4,47]	0,92 [0,52; 1,65]
Peginterferon beta-1a 125 µg q2w	-	-	-	-	0,88 [0,44; 1,73]
Interferon beta-1a 30 µg ow	-	-	-	-	0,88 [0,48; 1,60]
Interferon beta-1 a	-	-	0,60 [0,24; 1,50]	-	-

* brak zdefiniowanej dawki

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tysabri

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym leczonych natalizumabem 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 we wlewie dożylnym 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%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR)

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu

1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

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

Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca.

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

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

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

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

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz, niekiedy, leczenie operacyjne.

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

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

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

Nowotwory złośliwe

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym, po podaniu dożylnym. Podczas leczenia dożylną postacią tego produktu leczniczego wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o 0,1 x 10⁶ /l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów > 1500/m³) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano niezbyt często małopłytkowość i immunologiczną plamicę małopłytkową (ITP).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego 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. U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże 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. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy.

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. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata.

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

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.

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

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 (patrz punkt 4.8) 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.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono:

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

W 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 tylko postaci dożylniej, gdyż postać podskórna nie jest zarejestrowana w FDA.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Tysabri. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 162 553 pacjentów. 146 956 (90%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 14 738 (9%) z Europy. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2014 – 34 383. Większość zgłaszano u kobiet (76%), co potwierdza międzynarodowy poziom odzwierciedlenia epidemiologii w populacji polskiej.

Tabela 38. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Tysabri wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia systemu nerwowego		63 546
	nawrót SM	15 140
	bóle głowy	9 138
	zaburzenia pamięci	7 076
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		59 967
	zmęczenie	17 829
	zaburzenia chodu	8 340
	osłabienie	7 130
Infekcje		31 185
	zapalenie układu moczowego	5 747
	zapalenie nosogardzieli	4 534
	zapalenie płuc	2 305
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		24 084
	bóle kończyn	4 547
	osłabienie mięśni	4 096
	pogorszenie mobilności	3 359
Zaburzenia psychiczne		17 350
	stres	3 171
	depresja	2 825
	niepokój	2 380
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		13 572
	nudności	3 820
	biegunka	1 942
	wymioty	1 924
Diagnostyka		12 325
	spadek wagi	1 207
	wzrost wagi	1 003
	obecność przeciwciała specyficznego dla leku	967
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		758
	świąd	1 976
	wysypka	1 899
	pokrzywka	1 514

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na dzień 13.04.2022 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri.

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 modelem wnioskodawcy.

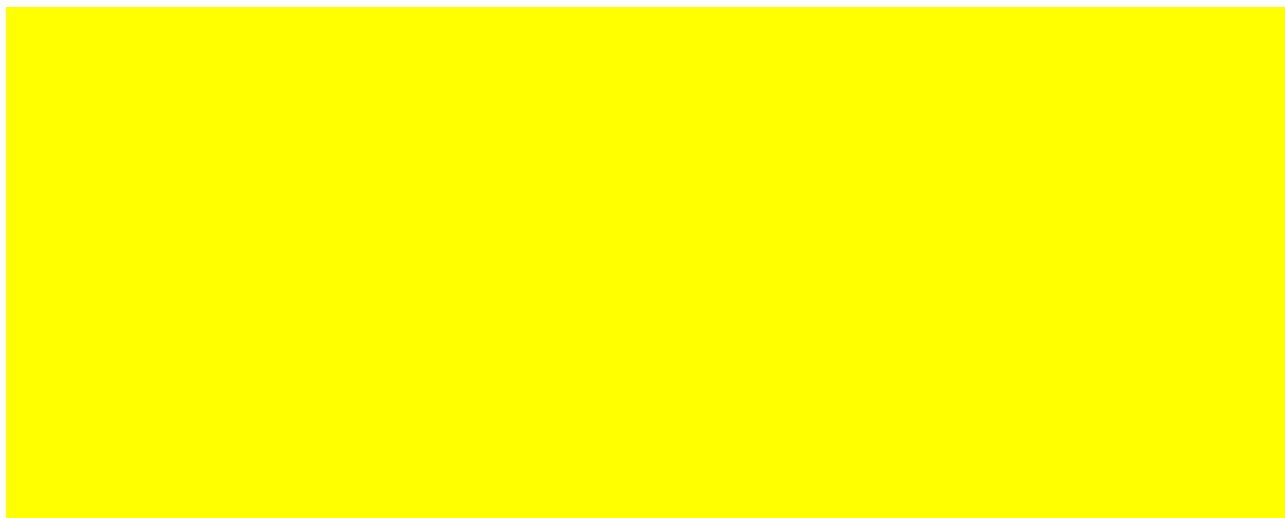
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. Suboptimally Treated) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. Rapidly Evolving Severe), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:

Stosowanie natalizumabu porównano w analizie użyteczności kosztów ze wszystkimi lekami dostępnymi w programie B.29, tj. interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem. Perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz społeczna, horyzont dożywotni (50-letni).

Szczegółową konstrukcję modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie przedstawionej w ramach analizy klinicznej metaanalizy sieciowej. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki, opieki wspomagającej, leczenia rzutów choroby oraz działań niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej na podstawie badania DECIDE uzupełnionego danymi z badania kwestionariuszowego UK MS.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniższe wyniki analiz wnioskodawcy uwzględniają ceny komparatorów wg sprawozdań NFZ.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że dane sprawozdawane przez NFZ mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS dla komparatorów.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (natalizumab vs komparator)		ICER [zł/QALY] (natalizumab vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]			
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]			
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest

[REDACTED]. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (natalizumab vs komparator)		ICER [zł/QALY] (natalizumab vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest

[REDACTED]. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy społecznej

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (natalizumab vs komparator)		ICER [zł/QALY] (natalizumab vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
Natalizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Teryfludomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest

[REDACTED]. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progę³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – progowe ceny zbytu netto leku Tysabri [zł]

Komparator	Perspektywa		
	NFZ	Wspólna	Społeczna
Teryfludomid	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Peginterferon beta-1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta-1a (Avonex)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta-1a (Rebif)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Octan glatirameru	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fumaran dimetylu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta-1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi natalizumabu do podania dożylnego nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. [redacted]

[redacted] Analizy wrażliwości prawidłowe.

³ 166 758 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (NFZ, wspólna oraz społeczna)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (50-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (3,5% dla efektów i 5% dla kosztów)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest brak modelowania kolejnych linii leczenia. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy pacjenci po zakończeniu leczenia natalizumabem lub jednym z komparatorów przechodzą na leczenia wspomagające, co nie odpowiada praktyce klinicznej leczenia SM. Wnioskodawca podkreśla, że powyższe założenie, dla uproszczenia modelowania, jest powielane przez większość modeli ekonomicznych dla SM. W opinii wnioskodawcy, ze względu na charakter populacji docelowej, brak możliwości zastosowania kolejnych skutecznych opcji terapeutycznych może dotyczyć znacznej części pacjentów z analizowanej populacji.

Analicyści Agencji jedynie częściowo podzielają stanowisko wnioskodawcy. Uwzględnienie kolejnych linii leczenia rzeczywiście wymagałoby rozbudowy już skomplikowanego modelu ekonomicznego, jednak aktualny model wnioskodawcy znacząco odbiega od praktyki klinicznej, co podważa zasadność wykorzystania otrzymanych wyników do oceny użyteczności kosztowej natalizumabu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca odnalazł 4 analizy ekonomiczne dot. natalizumabu (postaci do podania dożylnego) – Gani 2008, NICE 2007, NCPE 2007 oraz analizę weryfikacyjną AOTM-OT-4351-24/2012. W opinii wnioskodawcy wykazano wysoką zbieżność wniosków niniejszej analizy z opublikowanymi analizami ekonomicznymi, a za rozbieżności odpowiadają przede wszystkim różnice w kosztach. Analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, jednak zwracają uwagę na liczne różnice w założeniach porównywanych analiz.

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.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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 wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta. W analizie nie uwzględniano kosztów uzależnionych od indywidualnego stanu chorego oraz kosztów utraconej produktywności. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z RRSM w postaci określonej proponowaną w niniejszym postępowaniu definicją SOT i RES odbywa się w ramach programu lekowego B.29. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz dotyczy włączenia do refundacji natalizumabu w ramach nowego programu, stanowiącego de facto rozszerzenie dostępności dla pacjentów dotychczas spełniających kryteria B.29, a nie spełniających stopnia zaawansowania określonego jak w B.46.

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości (łącznie 140 scenariuszy) dla cen komparatorów, korekty dotyczącej struktury leczenia pacjentów, wykorzystania komparatorów oraz kosztu podania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania prognozy liczby chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana wnioskodawca przeprowadził obliczenia w oparciu o dane z publikacji Kapica-Topczewska 2020 oraz uchwał Rady NFZ. Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki leczonych pacjentów, wnioskodawca zwraca uwagę, że w opracowaniu przeprowadzono ograniczoną ocenę liczebności populacji wskazanej we wniosku. Określenie liczebności pacjentów przeprowadzono wychodząc od ogólnej liczby leczonych pacjentów w programie B.29, następnie przyjmując odsetki ograniczające związane z liczbą nowych zmian, rzutów oraz dyskontynuacji leczenia.

W analizie przyjęto, że liczebność analizowanej populacji pacjentów (dodatkowi pacjenci spełniający proponowane kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, ale nie spełniający aktualnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do tych populacji) mogących korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją wyniesie:

(liczba pacjentów mogących rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w danym roku). Mając na uwadze, iż nie wszyscy ww. pacjenci korzystać będą z wnioskowanej technologii zamiast aktualnie stosowanych leków z programu B.29, wnioskodawca przyjął, że liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie natalizumabem wzrośnie o: (zakres wykorzystania wnioskowanej technologii określono na podstawie historycznego wykorzystania nowych leków w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce).

Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej w 2021 roku w ramach programu B.29 leczonych było 15 434 pacjentów, z których 896 to pacjenci nowo włączeni. W odniesieniu do danych dla programu B.46 leczono 2 061 pacjentów, z których 284 to pacjenci nowo włączeni. Oszacowano również, że 0,85% pacjentów włączanych pacjentów w pierwszej połowie roku zostało włączonych zarówno do leczenia w ramach B.29 a następnie do leczenia w B.46. Jednocześnie 1,33% stanowili pacjenci leczeni w danym roku w ramach dwóch analizowanych programów lekowych. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji uznali oszacowania wejściowe wnioskodawcy za wiarygodne, jednak dane dotyczące charakterystyki szczegółowej nie były dostępne, przez co weryfikacja założeń końcowych była ograniczona.

Udziały

Wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy zmian udziałów technologii lekowych w ramach programu B.29. w analizie odniesiono się jedynie do danych NFZ przedstawiających udziały historyczne. Odniesiono się do wyników badań raportujących dyskontynuację, niepowodzenie leczenia oraz korektę dla liczebności pacjentów stosujących kilka leków w ciągu roku.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.3 *Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej*, na rysunku 1 oraz 2 zwizualizowano jak istotne zmiany w strukturze stosowanych opcji terapeutycznych w ramach B.29 oraz B.46 miały miejsce. Szczególną uwagę zwraca szybko rosnący trend przejmowania udziałów przez fumaran dimetylu oraz teryflunomid na rzecz pozostałych opcji terapeutycznych. Należy przyznać, że wnioskodawca nie dysponował danymi pozwalającymi na analizę *individual patients data*, jednak zgodnie ze sztuką HTA w procesie refundacyjnym należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy, umożliwiającą przeprowadzenie właściwych prognoz. Na podstawie pozyskanych danych w trakcie badania przeprowadzonego przez Agencję opracowano również macierz prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy wszystkimi dostępnymi opcjami.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury.

Koszty natalizumabu w modelu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, pozostałe kategorie określono posługując się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach.

W wariantcie [] uwzględniono efektywne ceny wszystkich leków refundowanych określone na podstawie danych NFZ z okresu od stycznia do czerwca 2021, bez [] ceny komparatorów przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ.

Wnioskodawca został poinformowany, że w sposób błędny skonstruowano wariant []. Przedstawienie wyników analiz w ten sposób nie pozwala na ocenę skuteczności zaproponowanego instrumentu [], z uwagi na brak warunków *ceteris paribus*. Pomimo to, wnioskodawca nie zaimplementował wskazanej niezgodności do analiz w wersji ostatecznej.

Tabela 44. Oszacowania cen jednostkowych wnioskodawcy w porównaniu z wynikami badania rzeczywistej praktyki, przeprowadzonego przez Agencję

Technologia	Analiza wnioskodawcy		Wynik badania rzeczywistej praktyki, przeprowadzonego przez Agencję
	Cena za jednostkę []	Cena za jednostkę []	Cena za jednostkę
GLA	[]	[]	1,4166
A30	[]	[]	15,5166
A44	[]	[]	4,2942
B1B	[]	[]	0,4542
DMF	[]	[]	0,1448
PEG	[]	[]	7,6469
TER	[]	[]	4,5604

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca dla komparatorów przyjął [], właściwym do oceny według analityków Agencji, wartości odpowiadające rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika. Pozostałe kategorie kosztowe przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Liczebność populacji zgodnej z wnioskowaną		
Pacjenci, stosujący natalizumab aktualnie (węższa populacja)	633 pacjentów (stan na czerwiec 2021 r.)	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem poprawki analityków Agencji dotyczącej

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania z uwzględnieniem poprawki Agencji

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
oszacowanie				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty natalizumabu podawanego dożylnie				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Wnioskodawca przyjął, że w pierwszym roku koszt natalizumabu dla pacjentów wyniesie , ze średnią wartością w przeliczeniu na pacjenta na poziomie , w roku kolejnym leczenie pacjentów będzie kosztować średnio . Analiza rzeczywistych danych NFZ dla pacjentów korzystających z natalizumabu w 2020 roku (ostatni pełny rok sprawozdany w bazie) wyniosła średnio 57 471,05 zł. Mając powyższe na uwadze oszacowania wnioskodawcy uznano za wiarygodne.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri spowoduje umiarkowany (mając na uwadze całkowite wydatki) wydatków w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariantach łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w 1. roku refundacji i o w 2. roku refundacji.

Z uwagi na fakt, iż obecnie ocena dotyczy dwóch wniosków dla natalizumabu w tym samym wskazaniu uznano za zasadne z punktu widzenia oceny konsekwencji finansowych refundacji tych technologii byłoby przedstawienie łącznego wpływu na budżet płatnika, w scenariuszu nowym, w którym doszłoby do wydania dwóch pozytywnych decyzji. Wnioskodawca został poinformowany o oczekiwaniu Agencji w tym aspekcie. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił pogląd, że założenia obydwu analiz wpływu na budżet są identyczne z wyjątkiem kosztów podawania natalizumabu. Mając na uwadze , różnica w koszcie podawania stanowi całkowitego inkrementu.

Powyższe nie ma jednak poparcia w danych rzeczywistej praktyki, ponieważ w 2020 roku na łącznie 5 929 podań natalizumabu u 631 pacjentów, 1 493 (25,18%) zrealizowano w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, w związku z czym założenie naliczania kosztu podania jako hospitalizacji w przypadku 100% jest błędne.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	liczebność określono na podstawie wyników publikacji, w której podjęto próbę analizy danych z systemu SMPT z lat 2014-2017, w związku z czym dane te nie były aktualne, ponadto nie zidentyfikowano źródeł cechujących się wysoką wiarygodnością mogących dostarczyć danych niezbędnych do oceny proponowanych modyfikacji w kryteriach włączenia dla pacjentów, nie zidentyfikowano podjęcia próby przez wnioskodawcę przeprowadzenia badania wśród ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego określoną jak we wniosku
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego dla analizy?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy zmian w rynku leków dostępnych w programie B.29, nie przedstawiono żadnej propozycji strumieni przejść pacjentów między technologiami wraz z uzasadnieniem założeń, ponadto w analizie nie przyłożono należytej staranności w przedsięwzięciu działań na rzecz rzeczywistej oceny rynku leków w leczeniu SM dane podchodzące z badania rzeczywistej praktyki zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	komparatorami w analizach są produkty refundowane w ramach B.29, wnioskodawca nie odniósł się do sytuacji, w której pacjenci obecnie leczeni w ramach B.46 będą mogli spełnić zmodyfikowane kryteria kwalifikacji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane NFZ nie pozwalają na właściwe odniesienie się do aktualnego rozpowszechnienia wnioskowanej populacji, przez co odniesienie się do spójności danych jest ograniczone, aczkolwiek z uwagi na brak przedstawienia właściwych analiz rynku przez wnioskodawcę
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy wyłącznie w wariancie prawdopodobnym są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, należy jednak zauważyć, że wynik oszacowania w wariancie maksymalnym wielokrotnie przekracza deklarowaną wielkość dostaw
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegółowo przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były wystarczające do oceny

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Zdaniem wnioskodawcy ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wynikają z charakteru uwzględnionych źródeł informacji jak i przyjętych założeń w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wnioskodawca zwraca również uwagę, że w opracowaniu pominięto przerwy w przyjmowaniu porównywanych leków wynikających np. ze zdarzeń niepożądanych lub leczenia rzutu choroby, przez co raportowane w analizie wyniki nieznacznie zawyżają dodatkowe nakłady finansowe poprzez zwiększenie zużycia wszystkich porównywanych leków.

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę, że w analizach nie przedstawiono właściwej analizy zmiany udziałów technologii finansowanych obecnie w ramach programu B.29. Nie przedstawiono również, czy możliwe będzie odnotowanie przepływu pacjentów dotychczas leczonych w programie B.46 na proponowanych warunkach przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu. Model nie uwzględnia zróżnicowanej śmiertelności zależnej od opcji terapeutycznej, brak modelowania kolejnych linii leczenia pacjentów. Analiza nie zawiera również uwzględnienia procedowanego równocześnie wniosku odnośnie postaci podawanej dożylnie, dla której analiza wpływu na budżet powinna być przedstawiona łącznie. Za najbardziej istotne ograniczenie dla wnioskowania uznano oszacowanie populacji, które patrząc na warianty maksymalny i minimalny wykazuje znaczne zróżnicowanie. Ponadto w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono badania rynku wśród polskich specjalistów zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego, przez co ekstrapolacja wyników z badania rejestrowego obejmującego zakres danych za lata 2014-2017 cechuje się ograniczoną wiarygodnością. Odnotowano również popełnianą przez innych wnioskodawców błędną interpretację konstrukcji scenariusza z uwzględnieniem lub nie proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Zwrócono uwagę, że w dokumentacji wnioskodawca wskazuje na ceny z RSS i bez RSS dla komparatorów, przez co wprowadza odbiorcę dokumentacji w błąd. Należy jasno zaznaczyć, że wnioskodawca nie zna żadnych instrumentów podziału ryzyka jakie zostały zawarte pomiędzy MZ a podmiotami odpowiedzialnymi. Wskazywanie RSS rozumianego jako cena z przetargu jest działaniem nieuprawnionym.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na zakres wyników inkrementalnych analizy podstawowej realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości. Wykazano maksymalny wzrost wydatków NFZ na poziomie ██████████ w roku 1. oraz ██████████ w roku 2. (wyniki dla wariantu zakładającego włączenie do leczenia wszystkich pacjentów na początku każdego roku). Ustalono, że największy wpływ na wyniki niniejszej analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz wysokości kosztu opcjonalnych technologii refundowanych (przy uwzględnieniu oficjalnego kosztu leków w wariantach z RSS dodatkowe nakłady finansowe ██████████). Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie powodowała zmian wyników analizy podstawowej w zakresie przekraczającym ██████████

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia, które mogą potencjalnie wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, model analizy wymagałby wprowadzenia znacznych modyfikacji głównie ze względu na schemat terapeutyczny pacjenta ze stwardnieniem rozsianym leczonego w warunkach polskiej praktyki.

Mając na uwadze powyższe odstąpiono jednak od przeprowadzania obliczeń własnych Agencji dla analizy wpływu na budżet. Jako uzupełnienie służą wyniki przedstawione w rozdziale 3.3, oraz jako komentarz w stosownych miejscach poprzez wskazanie odpowiednich ograniczeń.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Mavenclad spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowane są dwa mechanizmy, pierwszy z nich polega na przyjęciu założenia redukcji kosztu leków na poziomie 15% dla leków spełniających kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w latach 2017-2021;
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2021 – 2023 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2021 – 2023.

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano że w/w kryteria spełniają leki zawierające następujące substancje czynne: [REDAKTED]. Obliczono oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania w horyzoncie analizy. Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez tymczasowego wykluczenia leku z listy leków refundowanych.

Druga propozycja polega na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych. Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego. Ankietowani eksperci kliniczni także nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego.

Sugeruje się, aby rozważyć możliwość połączenia istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B. 46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie oraz poddać weryfikacji kryteria dla populacji leczonej poszczególnymi technologiami. Na poparcie tego stanowiska wskazują wyniki badania rzeczywistej praktyki przeprowadzonego przez Agencję, gdzie wykazano, że łącznie programy prowadzone są przez 133 ośrodki w Polsce, z których 64 (48%) prowadzą obydwa jednocześnie.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania natalizumabu w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.04.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tysabri, natalizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji pozytywnych dotyczących finansowania natalizumabu w podaniu dożylnym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dla natalizumabu w podaniu podskórnym odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tysabri (natalizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2007 HAS 2021 (Francja)	Pacjenci z bardzo aktywną postacią choroby pomimo kompleksowego i dobrze przeprowadzonego leczenia za pomocą co najmniej jednego leczenia podstawowego lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej: 2 rzutami w poprzednim roku i 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym MRI	<u>Podanie dożylnie:</u> HAS wydało pozytywną opinię w sprawie refundacji natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRMS o dużej aktywności. Pozytywna rekomendacja została podtrzymana w 2012 oraz 2018 roku. Aktualizacja pośrednich porównań natalizumabu z istotnymi klinicznie komparatorami wskazuje na małą dodatkową korzyść (AMSR IV) stosowania natalizumabu. <u>Podanie podskórne:</u> HAS w 2021 wydało pozytywną opinię w sprawie refundacji natalizumabu podawanego podskórnie. Zgodnie z rekomendacją jest to nowa prezentacja dostępnego już leku, nie wykazująca żadnych dodatkowych korzyści klinicznych (AMSR V) względem natalizumabu podawanego dożylnie.
NICE 2007 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej: 2 rzutami powodującymi niepełnosprawność w poprzednim roku i 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub pacjenci z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię beta interferonem. Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w MRI.	<u>Podanie dożylnie:</u> Rekomendacja pozytywna Komitet uznał, iż natalizumab jest skuteczny klinicznie w grupie RES w porównaniu do placebo, IFN-beta i octanu glatirameru oraz iż wykazuje się efektywnością kosztową w tej populacji. Komitet nie stwierdził skuteczności klinicznej, jak również nie wykazał efektywności kosztowej dla natalizumabu w grupie SOT.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2009 (Kanada)	<p>Pacjenci z MS zdiagnozowani na bazie aktualnych kryteriów klinicznych oraz wyników badania MRI.</p> <p>Ponadto pacjenci muszą spełniać następujące kryteria: 1. Niepowodzenie terapią co najmniej dwoma LMPCh, przeciwwskazanie lub brak tolerancji na taką terapię; 2. Istotny wzrost w T2-zależnych zmianach w porównaniu do poprzedniego wyniku MRI lub minimum 1 zmiana widoczna po wzmocnieniu gadolinem; 3. 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku.</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komisja zatwierdziła analizę subpopulacji pacjentów z RRMS, którzy mieli co najmniej 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu roku.</p> <p>Pacjenci ci mieli również znaczący wzrost liczby zmian T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego badania MRI lub co najmniej 1 zmianę po wzmocnieniu gadolinem w czaszkowym MRI.</p> <p>Leczenie natalizumabem powodowało mniejszy odsetek rzutów w porównaniu do placebo po 2 latach.</p> <p>Komisja uznała ograniczenia analizy tej subpopulacji.</p> <p>Stwierdzono brak wystarczających dowodów na korzyści z leczenia u pacjentów uprzednio poddanych leczeniu, jako, że u większości pacjentów z badania nie stwierdzono niepowodzenia uprzedniego leczenia.</p> <p>Komisja dostrzega niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem natalizumabu (np. PML), jednakże dostrzega potrzebę wprowadzania innych opcji terapeutycznych u pacjentów z ostrym RRMS, którzy mieli niepowodzenie leczenia innymi lekami i u których dochodzi do kumulacji niesprawności.</p> <p>W analizie CUA przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny wartość ICUR wyniosła \$68,600 w porównaniu do braku terapii.</p> <p><u>Podanie podskórne:</u></p> <p>ocena w toku</p>
GBA 2008 (Niemcy)	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Agencja G-Ba pozytywnie rekomenduje finansowanie natalizumabu jako monoterapię w leczeniu pacjentów z wysoką aktywnym, rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.</p>
NCPE 2007 (Irlandia)	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>NCPE pozytywnie rekomenduje refundowanie natalizumabu. Jego stosowanie można uznać za granicznie opłacalne kosztowo w irlandzkiej opiece zdrowotnej.</p>
PBAC 2007 PBAC 2019 (Australia)	<p>Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Agencja PBAC w 2007 roku pozytywnie rekomendowała objęcie refundacją produktu Tysabri w leczeniu dorosłych pacjentów (wiek ≥18 lat) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>W 2019 podtrzymano pozytywną rekomendację, przy jednoczesnym zniesieniu wcześniejszych ograniczeń wiekowych.</p>
SMC 2014	<p>Wysoce aktywna RRMS u pacjentów w wieku 18 lat i więcej z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia GA</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.</p>
SMC 2007	<p>Wysoce aktywna postać RRMS: pacjenci z RES RRMS (RES definiowany jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność ciągu roku i 1 lub więcej zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI lub istotny wzrost zmian T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego wyn ku MRI)</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W analizie post-hoc subpopulacji z głównego badania klinicznego, obejmującej pacjentów z RES RRMS, stwierdzono znaczącą redukcję w rocznym wskaźniku rzutów oraz prawdopodobieństwie utrwałonej progresji niesprawności w porównaniu do placebo w ciągu 2 lat.</p>
SMC 2006	<p>Wysoce aktywna postać RRMS: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo terapii IFN-beta oraz u pacjentów z RES RRMS.</p>	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W analizie subpopulacji głównego badania klinicznego, obejmującej pacjentów z RES RRMS, nastąpiło istotna redukcja rocznego wskaźnika rzutów u pacjentów leczonych natalizumabem w porównaniu do placebo.</p> <p>Dodatkowo, 2-letnia utrwalona progresja niepełnosprawności była istotnie mniej prawdopodobna w przypadku pacjentów przyjmujących natalizumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>Jednocześnie wskazano na niepewność co do oszacowań kosztów QALY.</p>

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby; **RES** – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca MS; **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; **SM** - stwardnienie rozsiane; **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE/EFTA i UK

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie	Minimalna cena zbytu netto [PLN]	Maksymalna cena zbytu netto [PLN]	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tysabri w formie dożyłnej jest finansowany [redacted] [redacted] Poziom cen waha się od [redacted] za opakowanie w Belgii do [redacted] za opakowanie w Finlandii.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3.03.2022 r., znak PLR.4500.3720.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT 3.03.2022 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 i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300mg, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), GTIN: 05909990084333

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.03.2022 r., znak OT.4231.13.2022.MKS.7 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.04.2022 r.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

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

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

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

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, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał wszystkie leki refundowane w programie B.29, tj. interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid. Wybór uznano za zasadny. Dodatkowo Agencja zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa względem technologii obecnie refundowanych w ramach programu B46, w tym alemtuzumab, kladrybiną, fingolimod, ocrelizumab. Wnioskodawca przychylił się do prośby Agencji.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Zidentyfikowano łącznie 20 404 pacjentów leczonych w programach właściwych dla stwardnienia rozsianego, 19 707 w ramach B.29 oraz 2 755 w ramach B.46, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a czerwcem 2021 roku, kobiety stanowiły (70%). U pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w pierwszej połowie 2021 roku największy udział odnotowano dla fumaranu, który stosowano u niemal połowy pacjentów. Drugim pod względem częstości stosowania jest łączny udział interferonów beta, wykorzystywanych w leczeniu 1/3 pacjentów. Na dalszych pozycjach był octan glatirameru i teryflunomid odpowiednio z udziałami 13% i 10% rynku. Pegylowany interferon zastosowano u nieco ponad 2% pacjentów leczonych w ramach programu.

Co najmniej drugą linię leczenia, zgodnie z przyjętą dla analiz definicją odnotowano u 8 081 (39,75%) z 20 329 pacjentów leczonych w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego. Najwyższy odsetek zmiany odnotowano dla interferonu beta 1 a w dawce 22 µg – 98%, co wynikało z faktu, że produkt leczniczy zawierający taką dawkę został wycofany. Analizując dane dla substancji czynnych finansowanych w ramach programu B.29 najwyższa skuteczność charakteryzuje fumaran dimetylu, który zmieniany jest na inną technologię u 15% pacjentów, z kolei interferony, za wyjątkiem postaci pegylowanej wymagają zmiany leczenia u ponad 50% pacjentów. Skuteczność utrzymywania leczenia wśród substancji finansowanych w programie B.46 jest znacznie zróżnicowana, zawiera się między wartościami 20% w przypadku fingolimodu, a 0,5% w przypadku ocrelizumabu.

Z uwagi na fakt, że niniejszy wniosek dotyczy natalizumabu, należy zauważyć że jedyną opcją terapeutyczną z programu B.46, w przypadku której zaobserwowano udział pacjentów jest fingolimod. Niemal 1/4 pacjentów zmieniających leczenie z fingolimodu została włączona do leczenia natalizumabem. W przypadku wszystkich technologii dostępnych w B.29 odnotowano zmianę leczenia na natalizumab. Ogółem z 793 pacjentów, u których sprawozdano natalizumab, 13% zmieniło leczenie, u 45% pacjentów zastosowano fingolimod.

Odnotowano, że u pacjentów stosujących natalizumab ryzyko zgonu dla pełnego okresu obserwacji wyniosło 1,13%, ze średnim czasem do zgonu wynoszącym 5,22 lata z odchyleniem 1,66. Minimalną wartością okresu obserwacji pomiędzy pierwszym zastosowanym leczeniem a zgonem wyniósł 340 dni, maksymalnie była to wartość niemal 7 lat.

Jak wykazano w analizie, średnie koszty roczne leczenia pojedynczego pacjenta natalizumabem w 2020 roku (ostatni pełny rok sprawozdany w bazie) wyniosły 57 471,05 zł.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego baz danych, wnioskodawca włączył do analizy klinicznej 2 randomizowane badania kliniczne (Mazdeh 2018, SURPASS), porównujące bezpośrednio natalizumab względem dwóch komparatorów tj. interferonu beta-1a i octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT. Do analizy włączono także 9 przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi (Fogarty 2016, Giovannoni 2020, Lucchetta 2018, Xu 2018, Li 2020, Lucchetta 2019, Liu 2021, ICER 2017, Huisman 2017), zawierających porównanie pośrednie natalizumabu względem wszystkich wyżej wymienionych komparatorów lub zestawienie wyników dla natalizumabu i komparatorów względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z RRMS. Wnioskodawca odnalazł także szereg kohortowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność kliniczną natalizumabu.

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności natalizumabu z alemtuzumabem, kladrybiną, fingolimodem i ocrelizumabem na podstawie wcześniej zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową (nie odnaleziono nowszych prac), a także porównanie bezpośrednie na podstawie szeregu retrospektywnych badań klinicznych. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność natalizumabu z alemtuzumabem, kladrybiną, fingolimodem i ocrelizumabem.

Jakość wszystkich opisanych w niniejszej analizie meta-analiz sieciowych oceniono w skali AMSTAR 2 jako niską, zaś ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w skali Cochrane w badaniu Mazdeh 2018 jako wysokie/niejasne.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących natalizumab względem analizowanych komparatorów we wnioskowanej, [REDACTED].

Wyniki porównań pośrednich

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich z interferonem beta, octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem wskazują na IS przewagę natalizumabu nad innymi DMT w zakresie rocznego wskaźnika rzutów (wyniki wszystkich czterech odnalezionych przez wnioskodawcę meta-analiz sieciowych są spójne). W zakresie wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy, natalizumab był IS lepszy niż wszystkie analizowane komparatory za wyjątkiem peginterferonu beta-1a (Li 2020). W zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach wyniki odnalezionych meta-analiz wskazują na IS przewagę natalizumabu nad octanem glatirameru 20 mg podawanym raz na dobę (Lucchetta 2018, Li 2020), nad octanem glatirameru 40 mg (ICER 2017) oraz interferonem beta-1b (Li 2020) oraz brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a pozostałymi ocenianymi komparatorami. W zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach wyniki odnalezionych meta-analiz są rozbieżne: według Lucchetta 2018 natalizumab był IS lepszy niż interferon beta-1a 44 µg podawany 3 razy w tygodniu, interferon beta-1a 30 µg raz w tygodniu, octan glatirameru 40 mg podawany 3 razy w tygodniu oraz octan glatirameru 20 mg podawany raz na dobę, według ICER 2017 nie odnotowano IS różnic pomiędzy natalizumabem a ocenianymi komparatorami.

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich z kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a alemtuzumabem oraz okrelizumabem (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017). Wyniki dla porównania z fingolimodem są rozbieżne (Lucchetta 2018 oraz ICER 2017 wskazują na przewagę natalizumabu nad fingolimodem, a Liu 2021 wskazuje na brak IS różnic pomiędzy interwencjami), podobnie jak dla porównania z kladrybiną (Lucchetta 2018 wskazuje na przewagę natalizumabu nad kladrybiną, podczas gdy Liu 2021 wskazuje na brak IS różnic). W zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach wyniki odnalezionych meta-analiz sieciowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem (Li 2020, Lucchetta 2018, ICER 2017). W zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach wyniki odnalezionych meta-analiz sieciowych wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a kladrybiną, alemtuzumabem oraz okrelizumabem (Lucchetta 2018, ICER 2017), dla porównania z fingolimodem wyniki są rozbieżne (IS przewaga natalizumabu według Lucchetta 2018, brak różnic według ICER 2017). W zakresie wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy nie odnotowano IS różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem (Li 2020).

Wyniki porównań bezpośrednich

Wyniki jedyne odnalezionego randomizowanego badania klinicznego, Mazdeh 2018, oceniającego skuteczność natalizumabu versus interferon beta 1-a wskazują, że stosowanie natalizumabu wiązało się z IS wyższym prawdopodobieństwem braku nawrotu choroby w porównaniu do interferonu beta-1a oraz IS niższym ryzykiem wystąpienia 1 i 2 nawrotów w okresie 12 miesięcy.

Wnioskodawca włączył do analizy klinicznej szereg nierandomizowanych (retrospektywnych) badań klinicznych porównujących skuteczność natalizumabu z interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru oraz fumaranem dimetylu. Na potrzeby niniejszej analizy opisano wyniki dwóch badań, [REDACTED]. Wyniki badania Spelman 2016 przedstawiono m.in. dla podgrupy pacjentów z RRSM leczonych w pierwszej linii, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania wystąpił ≥ 1 nawrót oraz ≥ 1 zmiana Gd+ przed włączeniem do badania, [REDACTED] oraz dla podgrupy pacjentów z RRSM leczonych w pierwszej linii, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania wystąpiły ≥ 2 rzuty oraz ≥ 1 zmiana Gd+ (N=55), [REDACTED]. W obu analizowanych podgrupach natalizumab okazał się IS lepszy niż leki stosowane w ramach grupy kontrolnej (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w zakresie zmniejszenia rocznego wskaźnika rzutów (ARR) oraz czasu do wystąpienia nawrotu. W żadnej z analizowanych podgrup różnica pomiędzy natalizumabem a lekami stosowanymi w grupie kontrolnej w zakresie czasu do progresji niesprawności wg EDSS nie była istotna statystycznie. Wyniki badania Prosperini 2017 przedstawiono m.in. dla podgrupy pacjentów z RRSM, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania podczas leczenia interferonem beta lub octanem glatimeru wystąpiły ≥ 2 rzuty lub 1 rzut powodujący pogorszenie niepełnosprawności [REDACTED], w tej podgrupie chorych komparatorem dla natalizumabu był interferon beta lub octan glatirameru. Wyniki

przedstawiono również dla podgrupy pacjentów wcześniej nieleczonych, u których w poprzednim roku wystąpiły ≥ 2 rzuty i ≥ 1 zmiana Gd+ [redacted], w tej podgrupie komparatorem dla natalizumabu był interferon beta. W obu analizowanych podgrupach natalizumab okazał się IS bardziej skuteczny w porównaniu z komparatorem w zakresie braku nawrotu, natomiast w zakresie braku progresji niepełnosprawności nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Wnioskodawca przedstawił również szereg retrospektywnych badań porównujących skuteczność natalizumabu z fingolimodem, kladrybiną, alemtuzumabem. W zakresie redukcji rocznego wskaźnika rzutów, wyniki czterech spośród sześciu opisanych przez wnioskodawcę badań wskazują na IS przewagę natalizumabu nad fingolimodem, pozostałe dwie prace wskazują na brak IS różnic pomiędzy ww. terapiami. Jedyne odnalezione przez wnioskodawcę badanie retrospektywne porównujące natalizumab z kladrybiną w zakresie ARR (Singori 2020) wskazuje na IS przewagę natalizumabu nad kladrybiną. Jedyne odnalezione przez wnioskodawcę badanie retrospektywne porównujące natalizumab z alemtuzumabem w zakresie ARR (Kalincik 2017) wskazuje na brak IS różnic pomiędzy terapiami.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnalezionych meta-analiz sieciowych są spójne i wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów w zakresie: ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych oraz ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych. Jedynym istotnym statystycznie wynikiem było ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych (niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta) odnotowanym w analizie Lucchetta 2019.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted].

[redacted]. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi natalizumabu do podania dożylnego nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. [redacted]

[redacted] Analizy wrażliwości prawidłowe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, że w pierwszym roku koszt natalizumabu dla [] pacjentów wyniesie [], ze średnią wartością w przeliczeniu na pacjenta na poziomie [], w roku kolejnym leczenie [] pacjentów będzie kosztować średnio []. Analiza rzeczywistych danych NFZ dla pacjentów korzystających z natalizumabu w 2020 roku (ostatni pełny rok sprawozdany w bazie) wyniosła średnio 57 471,05 zł. Mając powyższe na uwadze oszacowania wnioskodawcy uznano za wiarygodne.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri spowoduje umiarkowany (mając na uwadze całkowite wydatki) [] wydatków w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariacie [] łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [] w 1. roku refundacji i o [] w 2. roku refundacji.

Z uwagi na fakt, iż obecnie ocena dotyczy dwóch wniosków dla natalizumabu w tym samym wskazaniu uznano za zasadne z punktu widzenia oceny konsekwencji finansowych refundacji tych technologii byłoby przedstawienie łącznego wpływu na budżet płatnika, w scenariuszu nowym, w którym doszłoby do wydania dwóch pozytywnych decyzji. Wnioskodawca został poinformowany o oczekiwaniu Agencji w tym aspekcie. W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przedstawił pogląd, że założenia obydwu analiz wpływu na budżet są identyczne z wyjątkiem kosztów podawania natalizumabu. Mając na uwadze [], różnica w koszcie podawania stanowi [] całkowitego inkrementu.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia, które mogą potencjalnie wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, model analizy wymagałby wprowadzenia znacznych modyfikacji głównie ze względu na schemat terapeutyczny pacjenta ze stwardnieniem rozsianym leczonego w warunkach polskiej praktyki.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji pozytywnych dotyczących finansowania natalizumabu w podaniu dożylnym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dla natalizumabu w podaniu podskórnym odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Pomimo wezwania do poprawienia zidentyfikowanej niezgodności. Wnioskodawca nie zaimplementował uwag do ostatecznej wersji analiz.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r., za wyjątkiem niezgodności opisanych w rozdziale 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.*

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Baroncini 2016	Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO i wsp. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. <i>Mult Scler.</i> 2016;22(10):1315-26.
Cohen 2021	Cohen M, Mondot L, Bucciarelli F i wsp. BEST-MS: A prospective head-to-head comparative study of natalizumab and fingolimod in active relapsing MS. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2021, 1-8.
Giovannoni 2020	Giovannoni G, Lang S, Wolff R, i wsp. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. <i>Neurol Ther.</i> 2020 Dec;9(2):359-374
Guger 2018	Guger M, Enzinger C, Leutmezer F i wsp. Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2018;137(2):181-187.
ICER 2017	ICER. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report March 6, 2017 https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_MS_Final_Report_030617.pdf
Kalincik 2017	Kalincik T, Brown WL, Robertson N i wsp. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. <i>Lancet Neurol.</i> 2017;16(4):271-281.
Koch-Henriksen 2017	Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. <i>Mult Scler.</i> 2017;23(2):234-241.
Li 2020	Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Neurol.</i> 2020 Dec;267(12):3489-3498.
Liu 2021	Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021;20(6):102826.
Lucchetta 2018	Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, i wsp. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. <i>CNS Drugs.</i> 2018 Sep;32(9):813-826
Lucchetta 2019	Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, i wsp. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2019 Oct;35:7-15.
Mazdeh 2018	Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. <i>Clin Trans Med</i> 2018; 7:38.
Meca-Lallana 2020	Meca-Lallana J, Ayuso T, Martínez-Yelamos S i wsp. Effectiveness of Fingolimod versus Natalizumab as Second-Line Therapy for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Spain: Second-Line GATE Study. <i>Eur Neurol.</i> 2020;83(1):25-33.
Prosperini 2017	Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, i wsp. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. <i>Journal of Neurology</i> 2017; 264:2 (284-294).
REVEAL (Butzkueven 2020)	Butzkueven H, Licata S, Jeffery D i wsp. Natalizumab versus fingolimod for patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: results from REVEAL, a prospective, randomised head-to-head study. <i>BMJ Open.</i> 2020;10(10):e038861.
Singori 2020	Signori A, Saccà F, Lanzillo R i wsp. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2020;7(6):e878.
Spelman 2016	Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, i wsp. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN-b or glatiramer acetate in relapsing MS. <i>Neurol Clin Pract.</i> 2016 Apr; 6(2): 102–115.
Xu 2018	Xu X, Chi S, Wang Q, i wsp. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2018 Oct;25:322-328

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2018	Rae-Grant A. et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> , 2018, 90.17: 777-788.
CADTH 2009	Cedac Final Recommendation On Reconsideration And Reasons For Recommendation. Natalizumab Resubmission (Tysabri™ – Biogen Idec Canada Inc.). Common Drug Review CADTH, 2009. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf [dostęp: 20.04.2022]
Canadian MS Working Group 2020	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.
ECTRIMS EAN 2018	Montalban X. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , 2018, 24.2: 96-120.

GBA 2008	https://www.g-ba.de/beschluesse/737/ (data dostępu 19.04.2022) The Haute Autorité de santé, TYSABRI 300mg, solution à diluer pour perfusion, 17.01.2007, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf (data dostępu 19.04.2022) The Haute Autorité de santé, TYSABRI 300mg, solution à diluer pour perfusion, 29.02.2012 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf (data dostępu 19.04.2022)
HAS	The Haute Autorité de santé, TYSABRI 300mg, solution à diluer pour perfusion, 16.05.2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/tysabri_picreeval_avis3_ct16918.pdf (data dostępu 19.04.2022) The Haute Autorité de santé, TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie, 08.08.2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf (data dostępu 19.04.2022)
MSC 2019	Costello K. et al. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the multiple sclerosis coalition, 2019.
NCPE 2007	Economic Evaluation of Natalizumab (Tysabri) for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis that is rapidly evolving and severe or sub-optimally treated. National Centre for Pharmacoeconomics, 2007 https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Natalizumab-Tysabri-summary.pdf (dostęp na dzień 19.04.2022)
NICE 2007	Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance, 22 August 2007, https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82598138383813 (dostęp na dzień 19.04.2022)
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. October 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta616 (dostęp na dzień 19.04.2022) https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-node%3Anodes-teriflunomide (dostęp na dzień 19.04.2022)
PBAC 2019	Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/natalizumab-psd-july-2019.pdf (dostęp na dzień 19.04.2022)
PBAC 2007	Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri, November 2007 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20dec%207%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf (dostęp na dzień 19.04.2022)
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, 12.2: 80-95.
SMC 2006	Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri ®) (No. 329/06). Biogen Idec Ltd. 10 November 2006. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2029/natalizumab_300mg_infusion_tysabri_nov_06.pdf [dostęp: 20.04.2022]
SMC 2007	Resubmission. Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri ®) No. (329/06). Biogen Idec Ltd. 10 August 2007. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2028/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_tysabri_resubmission_final_august_2007_for_website.pdf [dostęp: 20.04.2022]
SMC 2014	Statement of Advice. Natalizumab (Tysabri ®) 300 mg concentrate for solution for infusion (No: 979/14). Biogen Idec Ltd. 9 May 2014. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2027/natalizumab_tysabri_non_submission_final_may_2014_for_website.pdf [dostęp: 20.04.2022]
Pozostałe publikacje	
ChPL Tysabri	Europejska Agencja Leków, Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri, ostatnia aktualizacja 22.03.2022 r.
FDA 2012	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-risk-factor-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml
FDA 2020	FDA FAERS 2020 FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020; 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
Gani 2008	Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. <i>PharmacoEconomics</i> . 2008;26(7):617-627