



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 42/2022 z dnia 16 maja 2022 roku  
w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumabum) ramach programu  
lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)  
natalizumabem podawanym podskórnie”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnie”.*

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 ampułko-strzykawki zawierające 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa [redacted] mając również na względzie spodziewany efekt refundowania formy podskórnej, który może zablokować wpływ finansowy objęcia refundacją form dożylnych leku [redacted]*

*Rada stoi na stanowisku, że nowe kryteria włączenia proponowane w projekcie odrębnego programu powinny być zawarte w zapisach istniejącego programu B46, w którym dostępny jest natalizumab.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 ampułko-strzykawki zawierające 1 ml roztworu.*



Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nie w pełni poznanej etiologii. Leczenie SM obejmuje przede wszystkim terapię rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia oraz leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji i ograniczenia ryzyka wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności.

W chwili obecnej Tysabri w postaci dożyłnej jest stosowany u pacjentów z wysoką aktywnością choroby lub postacią szybko postępującą w ramach programu lekowego B46. Wniosek dotyczy dostępności natalizumabu w ramach odrębnego programu lekowego, w którym do terapii włączane są

### Dowody naukowe

W analizie danych klinicznych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa natalizumabu wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych (Mazdeh 2018, SURPASS), porównujących bezpośrednio natalizumab względem interferonu beta-1a i octanu glatirameru w populacji pacjentów z RRMS, wcześniej leczonych DMT. Wykazano, że stosowanie natalizumabu wiązało się z IS wyższym prawdopodobieństwem braku nawrotu choroby i niższym ryzykiem wystąpienia 1 i 2 nawrotów w okresie roku. Dodatkowo, przedstawiono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego IV fazy REVEAL, porównującego skuteczność natalizumabu względem fingolimodu. Wyniki wskazują na IS przewagę fingolimodu w zakresie obniżania rocznego wskaźnika rzutów.

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 wyżej wymienionych komparatorów. Ponadto przedstawiono porównanie skuteczności natalizumabu z alemtuzumabem, kladrybiną, i okrelizumabem, a także porównanie bezpośrednie z fingolimodem na podstawie jednego badania randomizowanego IV fazy REVEAL oraz szeregu retrospektywnych badań klinicznych.

W większości przeprowadzonych porównań pośrednich natalizumabu z interferonem beta, octanem glatirameru, peginterferonem beta, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem wykazano istotną statystycznie przewagę natalizumabu nad komparatorami w zakresie rocznego wskaźnika rzutów oraz wystąpienia co najmniej 1 nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy.

Wyniki większości przeprowadzonych porównań pośrednich z kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem nie wykazały istotnych różnic w porównaniu do natalizumabu w zakresie redukcji rocznego wskaźnika

rzutów (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017), w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach (Li 2020, Lucchetta 2018, ICER 2017). 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).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących natalizumab względem większości analizowanych komparatorów we wnioskowanej, rozszerzonej populacji.

W dodatkowych, nierandomizowanych badaniach klinicznych (Spelman 2016, Prosperini 2017), przeprowadzonych w populacji pacjentów częściowo zbieżnej z wnioskowaną wykazano, przewagę natalizumabu nad interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz octanem glatirameru w zakresie zmniejszenia rocznego wskaźnika rzutów (ARR) oraz czasu do wystąpienia nawrotu. Nie zaobserwowano różnic w zakresie progresji niepełnosprawności. Analizy retrospektywne porównujące natalizumab z fingolimodem, kladrybiną, alemtuzumabem, nie są spójne, jednakże w większości przypadków wskazują na brak zasadniczych różnic pomiędzy terapiami (Singori 2020, Kalincik 2017).

#### *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.

Rekomendacje kliniczne (PTN 2016, NICE 2021, Canadian MS Working Group, 2020, MSC 2019, AAN 2018,ECTRIMS EAN 2018) wskazują na zasadność stosowania natalizumabu, w tym także

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest

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

Odnaleziono łącznie 7 rekomendacji pozytywnych dotyczących finansowania natalizumabu w podaniu dożylnym w leczeniu stwardnienia rozsianego (HAS 2021, NICE 2007, CADTH 2009, GBA 2008, NCPE 2007, PBAC 2019, SMC 2007).

#### Główne argumenty decyzji

Rada stoi na stanowisku, że ułatwienie dostępności natalizumabu we wnioskowanej populacji powinno odbywać się w ramach istniejącego programu lekowego B46 a stosowanie natalizumabu w ramach wyodrębnionego programu nie jest uzasadnione. Niemniej, proponowane w programie lekowym stosowanie natalizumabu we wnioskowanej populacji według zmodyfikowanych kryteriów jest zasadne oraz zgodne z aktualnymi poglądami dotyczącymi wczesnego leczenia wysokoefektywnymi terapiami wyselekcjonowanych grup pacjentów. Dostępne dane kliniczne potwierdzają efektywność natalizumabu a profil bezpieczeństwa leku jest dobrze poznany. [redacted]

[redacted] niż aktualnie obowiązująca w programie a dla większości przeprowadzonych porównań z komparatorami stosowanie natalizumabu jest również [redacted] co wobec zwiększenia populacji docelowej jest nieakceptowalne.

#### Uwaga Rady

Aktualne dane kliniczne wskazują, że warunkiem skutecznej terapii SM jest indywidualizacja leczenia, w szczególności wczesne włączanie leków o wysokiej skuteczności [redacted]

[redacted] W związku z tym, zdaniem Rady zasadne jest rozważenie połączenia programów B29 i B46 lub weryfikacja wskazań do leków aktualnie dostępnych w programie B46.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.12.2022 „Tysabri (natalizumab) w postaci podskórnej w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, data ukończenia: 29.04.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Biogen Netherlands BV.