



**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do
wstrzykiwań, do podania podskórnego)
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, sierpień 2023

Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej i Analizy Ekonomicznej w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.423.1.28.2023.5.TG) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).”

Uwagi AOTMiT:

I. W ramach analizy klinicznej (AKL)

- 1) Treść uwagi 1: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Przegląd systematyczny nie zawiera porównania natalizumabu w postaci podskórnej z refundowanym komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę, tj. fingolimodem lub kladrybiną (w tym randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości natalizumabu w postaci podskórnej nad komparatorami) zarówno w populacji SOT (ang. Suboptimal Therapy group) jak i w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, tj. RES (ang. Rapidly-evolving severe).

Przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dowody naukowe dotyczą innej niż wnioskowana postaci natalizumabu, tj. postaci dożylniej. Przedmiotem oceny, a zarazem technologią wnioskowaną jest w tym przypadku postać podskórna natalizumabu. Tymczasem ww. badania nie były zaprojektowane w celu wykazania równoważności (equivalence) czy "nie mniejszej skuteczności" (non-inferiority) podskórnej i dożylniej drogi podania natalizumabu (szczegóły w uzasadnieniu dla § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wobec powyższego oraz uwzględniając odpowiedź wnioskodawcy zawartą w „Uzupełnieniu analiz kierowane do AOTMiT” z dnia 26.07.2023 r., Agencja podtrzymuje swoje stanowisko o zasadności niespełnienia niniejszego wymogu wyrażone w piśmie znak OT.423.1.28.2023.5.TG z dnia 20.07.2023 r.”

Odpowiedź:

Założenia przyjęte w analizie klinicznej wynikają z następujących aspektów:

- a) braku badań (RCT oraz badań o niższej wiarygodności) bezpośrednio porównujących natalizumab w postaci podskórnej z komparatorami, jak również braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu w postaci podskórnej z komparatorami (zarówno głównymi jak i dodatkowymi);**

- b) dostępności dowodów naukowych, wskazujących na porównywalne efekty stosowania natalizumabu w postaci podskórnej i jak i w postaci dożylniej w populacji pacjentów z RRMS;**
- c) założenia, że wyniki porównania natalizumabu w formie dożylniej ze zdefiniowanymi na potrzeby analiz komparatorami głównymi i dodatkowymi (w ramach porównania klinicznego bezpośredniego i pośredniego) są reprezentatywne dla natalizumabu podawanego w formie podskórnej.**

Wyjaśnienie odnośnie punktu a)

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań (randomizowanych jak i nierandomizowanych) bezpośrednio porównujących zastosowanie wnioskowanej interwencji, tj. natalizumabu w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego (SC) względem głównych komparatorów (fingolimodu, kładrybiny) jak i dodatkowych komparatorów, zarówno we wnioskowanej populacji pacjentów RES i SOT, jak również w zbliżonej populacji pacjentów (tzn. populacji ogólnej z RRMS), co zostało omówione w Analizie klinicznej w streszczeniu, rozdziale 5.1.4, dyskusji oraz ograniczeniach.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano natomiast 2 badania, REFINE oraz DELIVER, bezpośrednio porównujące efekty stosowania natalizumabu podawanego podskórnym (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Z uwagi na różne kryteria włączenia pacjentów z RRMS w badaniach REFINE i DELIVER pod względem wcześniejszego stosowania natalizumabu IV ([REDACTED]) przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było niemożliwe.

Zidentyfikowano natomiast badania randomizowane, uwzględniające porównanie natalizumabu IV z niektórymi komparatorami zdefiniowanymi dla natalizumabu SC (fingolimodem, interferonem beta, octanem glatirameru), zatem rozważono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego natalizumabu SC z komparatorami, z zastosowaniem natalizumabu IV, jako wspólnego komparatora, co opisano szczegółowo w nowym rozdziale 14.16 zmodyfikowanej analizy klinicznej. Z uwagi na rozbieżności w projektach badań, długości okresów leczenia/obserwacji, wcześniejsze stosowanie lub nie, natalizumabu IV i/lub różnice w zdefiniowaniu i/lub sposobie raportowania wyników dla poszczególnych punktów końcowych, przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego natalizumabu SC (z wykorzystaniem badań REFINE i DELIVER), uznano za niemożliwe.

Nie zidentyfikowano ponadto badań RCT, umożliwiających porównanie pośrednie natalizumabu SC z pozostałymi komparatorami tj. kładrybiną jak również peginterferonem, fumaranem dimetylu, teryflunomidem, ozanimodem, ponesimodem i ofatumumabem.

Zatem podsumowując, nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego natalizumabu SC z zarówno głównymi jak i dodatkowymi komparatorami, w populacji pacjentów z RRMS (RES, SOT czy też ogólnej populacji pacjentów z RRMS).

Wyjaśnienie odnośnie punktu b)

Uwaga AOTMiT (Agencji) dotycząca niezasadności założenia o porównywalnych efektach stosowania natalizumabu w postaci podskórnej i dożylniej przedstawiona w bieżącym piśmie dotyczącym niespełnienia minimalnych wymagań, jest niezgodna z dotychczasowym podejściem Agencji do oceny efektywności klinicznej obu form podania leku; jest również niezgodna z podejściem European Medicines Agency (EMA), która w procesie rejestracji natalizumabu w formie podskórnej zaakceptowała dowody dotyczące porównywalnej skuteczności tej formy względem formy dożylnej (por. tabela poniżej).

Pomimo ograniczeń badań klinicznych REFINE oraz DELIVER przedstawionych przez AOTMiT w uwadze nr 2 do Analizy Ekonomicznej, EMA i światowe agencje HTA (por. tabela poniżej, w tym AOTMiT w analizach weryfikacyjnych dotyczących wcześniejszych wniosków dotyczących refundacji natalizumabu w postaci do podawania podskórnego) przyjęły założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylnej; dodatkowo, nie odnaleziono żadnych dowodów klinicznych wskazujących, że efektywność obu tych form podania leku jest odmienna.

Tabela 1. Zestawienie opinii organów rejestracyjnych i agencji HTA na temat porównywalnej skuteczności natalizumabu stosowanego w formie podskórnej i dożylnej.

Organ/agencja [referencja]	Wnioski
<p>EMA</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/document/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/document/variation-report/tysabri-h-c-603-x-0116-epar-assessment-report-extension_en.pdf</p>	<p>EMA zarejestrowała natalizumab w formie przeznaczonej do podawania podskórnego w analogicznym wskazaniu jak natalizumab w formie dożylnej na podstawie badań DELIVER, REFINE (dla natalizumabu w formie podskórnej) oraz badania rejestracyjnego AFFIRM, w którym stosowano natalizumab w formie dożylnej.</p> <p>W ChPL dla Tysabri® w formie dożylnej w rozdziale odnoszącym się do skuteczności klinicznej zaznaczono, że „z uwagi na podobieństwa w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki między podaniem dożylnym a podaniem podskórnym przedstawiono dane dotyczące skuteczności odnoszące się do infuzji dożylnej, jak również dane od pacjentów przyjmujących lek we wstrzyknięciach podskórnych”.</p> <p>W Raporcie EPAR, EMA zaznaczyła, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „pomiar wysycenia integryną α4 przed podaniem dawki na początku badania REFINE mieściły się w zakresie od 78,2% do 81,8% dla wszystkich ramion badania. W całym randomizowanym okresie leczenia utrzymywało się wysokie średnie minimalne wysycenie integryną α4 u wszystkich uczestników w grupach otrzymujących 300 mg podskórnie lub dożylnie co 4 tyg., w zakresie od 76,8% do 83,1%. Wskazuje to, że różnice w średnich wartościach C_{trough} po dawce natalizumabu 300 mg Q4W IV i SC nie przekładały się na różnice w poziomach nasycenia integryną”; - „wyniki skuteczności były wysoce porównywalne między grupami Q4W IV i SC w obu badaniach. Tylko kilka nowych aktywnych zmian Gad+ i nowych lub powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych wystąpiło u pacjentów stosujących natalizumab IV i SC co 4 tygodnie.

Organ/agencja [referencja]	Wnioski
	<p>Bezwzględne liczby uszkodzeń [w MRI] były również bardzo podobne. Wysoce podobną skuteczność stwierdzono również dla wszystkich drugorzędowych miar skuteczności, w tym czasu do pierwszego nawrotu, zmiany w EDSS i zmiany w SDMT.;</p> <p>- „na podstawie obecnie dostępnych danych i analiz PK/PD skuteczność 300 mg Tysabri SC Q4W uważa się za wysoce porównywalną z zatwierdzonym schematem podawania leku w formie dożylniej”</p> <p>Finalnie EMA uznała, że „wyniki skuteczności były wysoce porównywalne między grupami Q4W w formie dożylniej i w formie podskórnej w obu badaniach”.</p>
<p>AOTMiT – analiza weryfikacyjna, stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT dotycząca zasadności refundacji natalizumabu SC.</p> <p>https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlece-nia-mz-2021/965-materialy-2021/7497-123-2021-zlc</p>	<p>W analizach przedłożonych Agencji, na podstawie danych z badań REFINE i DELIVER założono porównywalne efekty stosowania natalizumabu w formie SC oraz IV.</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej Agencja stwierdziła, że pomimo ograniczeń dostępnych badań „Wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego”</p> <p>Ponadto Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po 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.” Rada zaznaczyła, że „Przedstawione dane kliniczne, pochodzące z badań klinicznych o umiarkowanej jakości wskazują, że obie formy dożylna i podskórna charakteryzują się porównywalną skutecznością jak i profilem bezpieczeństwa.”</p> <p>Podobnie Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN: 05713219560252 we wskazaniu określonym wcześniej uzgodnionym programie lekowym. Prezes w uzasadnieniu zaznaczył, że „Wnioskodawca dokonał w analizach bezpośredniego porównania natalizumabu SC względem natalizumabu IV na podstawie badań RCT (REFINE, DELIVER). Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem (REFINE) oraz dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem (DELIVER). Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego” a także, że „profil bezpieczeństwa natalizumabu w obu formach, oceniany na podstawie wymienionych wyżej badań był zbliżony a różnice nie były istotne statystycznie (poza istotnie mniejszym ryzykiem zaburzeń w obrębie układu nerwowego i bólów głowy)”.</p>
<p>Australijska Agencja PBAC https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-03/pbac-web-outcomes-03-2023-v3.pdf</p>	<p>Agencja zaleciła refundację natalizumabu w formie podskórnej na liście leków wysoko specjalistycznych, w tych samych okolicznościach, co wymieniony natalizumab 300 mg przeznaczony do infuzji dożylniej (IV). PBAC poinformował, że równoważne dawki to natalizumab SC i IV podawany 300 mg raz na 4 tygodnie.</p>
<p>Francuska Agencja HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf</p>	<p>Agencja zaleciła umieszczenie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, we wskazaniu i w dawce zgodnej z określoną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>HAS traktuje równorzędnie obie postaci natalizumabu, formę do podawania podskórnego oraz do podawania dożylnego (obie formy są zalecane przez HAS do refundacji).</p>

Uwzględniając powyższe dane tj. wyniki badań DELIVER i REFINE oraz ich ocenę przeprowadzoną przez EMA, AOTMiT w 2021 roku oraz agencje PBAC i HAS, założenie o

porównywalnej efektywności stosowania natalizumabu w formie podskórnej i w formie dożylniej należy uznać za zasadne.

Natalizumab SC, zgodnie z założeniami uzgodnionego programu lekowego B.29, będzie stosowany w populacji pacjentów z RES i SOT, u których wystąpiła [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pomimo faktu, że populacja chorych w badaniach REFINE i DELIVER nie odpowiada w pełni wnioskowanej populacji RES oraz SOT, a jedynie w badaniu REFINE pacjenci stosowali wcześniej natalizumab w formie dożylniej, to **biorąc pod uwagę porównywalne efekty stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, zasadnym jest założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu w formie podskórnej we wnioskowanej populacji jest takie samo jak natalizumabu w formie dożylniej**, a jedynie zmiana formy podania pozwoli uniknąć problemów z wkluciem dożylnym.

Należy zaznaczyć, że postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, które w sytuacji, gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

Wyjaśnienie odnośnie punktu c)

W oparciu o założenie o porównywalnych efektach stosowania dwóch postaci farmaceutycznych natalizumabu, w sytuacji braku możliwości porównania natalizumabu w formie podskórnej z komparatorami (brak możliwości porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego), zasadne jest ekstrapolowanie wyników z zakresu efektywności klinicznej natalizumabu w formie dożylniej w porównaniu do komparatorów (zarówno dowodów bezpośrednich jak i pośrednich) na efekty stosowania natalizumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych. Oznacza to, że wyniki porównań (bezpośrednich jak i pośrednich) natalizumabu w formie dożylniej z komparatorami można uznać za reprezentatywne dla natalizumabu w formie podskórnej.

Należy zaznaczyć, że analogiczne podejście co do porównania natalizumabu SC z komparatorami (tzn. oparte na założeniu, że skuteczność formy podania natalizumabu SC jest taka jak IV, a wyniki porównań natalizumabu IV z komparatorami można ekstrapolować na wyniki dla natalizumabu SC) **zostało zaakceptowane podczas wcześniejszej oceny przeprowadzonej przez AOTMiT dla natalizumabu w formie podskórnej** (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7689-26-2022-zlc>), w której Agencja zaznaczyła, że „**należy zwrócić uwagę, że dostępne badania RCT dowodzące przewagi dotyczą wyłącznie natalizumabu do podania**

dożylnego. Podejście to jest zgodne z analizami wnioskodawcy oraz AWA OT.4231.41.2021 dotyczącymi porównania natalizumabu do podania podskórnego i dożylnego.”

II. W ramach Analizy ekonomicznej (AE)

1) Treść uwagi 1: „*Oszacowania i kalkulacje przedstawione w analizie ekonomicznej nie zostały przedstawione w wariantach z i bez RSS (§ 5 ust. 5 Rozporządzenia).*”

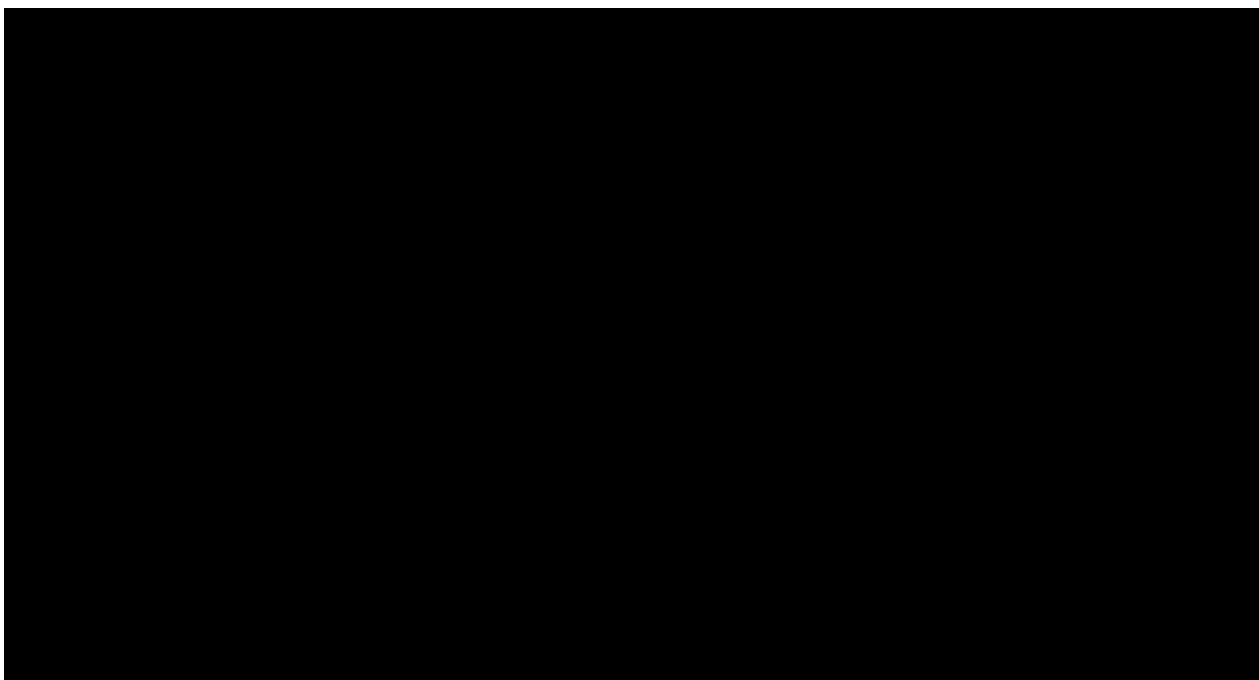
Uzasadnienie: Kalkulacje w analizie efektywności kosztowej technologii opcjonalnych przedstawiono z zastosowaniem różnych metodyk:

- *w wariantach bez RSS uwzględniono ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia dot. listy leków refundowanych;*
- *w wariantach z RSS uwzględniono koszt technologii na podstawie sprawozdań NFZ lub komunikatów DGL.*

Oszacowania bez i z instrumentem podziału ryzyka powinny wskazywać na efektywność kosztową terapii względem realnego kosztu ponoszonego przez płatnika (związany z aktualną praktyką kliniczną) oraz wpływ proponowanych instrumentów podziału ryzyka na redukcję kosztu względem wyjściowej propozycji cenowej dla technologii wnioskowanej. Stąd należy wskazać, iż przedstawione oszacowania nie spełniają powyższego celu - nie przedstawiono realnego efektu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Wobec powyższego oraz uwzględniając odpowiedź wnioskodawcy zawartą w „Uzupełnieniu analiz kierowane do AOTMIT” z dnia 26.07.2023 r., Agencja podtrzymuje swoje stanowisko o zasadności niespełnienia niniejszego wymogu wyrażone w piśmie znak OT.423.1.28.2023.5.TG z dnia 20.07.2023 r.”

Odpowiedź:



2) Treść uwagi 2: „Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania (...) nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: Ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu) należy przedstawić oszacowanie urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztu (lub kosztu do efektu).

Przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dowody naukowe dotyczą innej niż wnioskowana postać natalizumabu, tj. postaci dożyłnej. Przedmiotem oceny, a zarazem technologią wnioskowaną jest w tym przypadku postać podskórna natalizumabu.

Wnioskodawca powołuje się na wyniki dwóch badań stwierdzające, że „na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności

klinicznej natalizumabu podawanego podskórnie (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV)”.

Tymczasem, jak przyznają sami autorzy badania REFINE (Trojano 2021, tłumaczenie Agencji): „Ze względu na eksploracyjny charakter badania nie dokonywano formalnych porównań statystycznych. Ponadto badanie REFINE nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać równoważność (equivalence) lub "nie mniejszą skuteczność" (non-inferiority) podskórnej drogi podania [...]” czy też: „Czas trwania obserwacji był niewystarczający do wyciągnięcia wniosków na temat skuteczności klinicznej; w związku z tym te punkty końcowe uznano za eksploracyjne i nie dokonano żadnych formalnych porównań między grupami leczenia”.

Z kolei autorzy badania DELIVER (Plavina 2016, tłumaczenie Agencji) wskazują, że „badanie DELIVER nie było zaprojektowane w celu wykrycia istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej” oraz, że „ocena skuteczności klinicznej w tym badaniu miała charakter eksploracyjny i jako taka nie posiadała wystarczającej mocy statystycznej; w związku z tym nie przeprowadzono żadnej formalnej analizy w ramach populacji ITT i nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności klinicznej”. Ponadto, badanie DELIVER było badaniem 1. fazy, gdzie pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.

Stąd nieuzasadnione jest wyciąganie wniosku o porównywalnej skuteczności tych dwóch postaci natalizumabu na podstawie ww. dwóch badań.

Wobec powyższego oraz uwzględniając odpowiedź wnioskodawcy zawartą w „Uzupełnieniu analiz kierowane do AOTMIT” z dnia 26.07.2023 r., Agencja podtrzymuje swoje stanowisko o zasadności niespełnienia niniejszego wymogu wyrażone w piśmie znak OT.423.1.28.2023.5.TG z dnia 20.07.2023 r.”

Odpowiedź:

Rozpatrywana sytuacja zdefiniowana jest w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków („Jeżeli analiza kliniczna, (...), nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to (...)”).

Wydaje się, że poprzez brak sprecyzowania definicji, art. 13 ust. 3 ustawy umożliwia wykorzystanie dowodów pośrednich na przewagę kliniczną danej technologii lekowych.

W ramach analizy ekonomicznej dla postaci dożylniej natalizumabu nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją, ponieważ w ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badania bezpośrednio lub pośrednio wskazujące na przewagę natalizumabu nad stosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru. Dodatkowo zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne dla natalizumabu pośrednio wykazały jego przewagę nad stosowaniem komparatorów.

W ramach ww. źródeł informacji uwzględniony był natalizumab podawany dożylnie. Niemniej jednak wnioski z ww. źródeł dotyczą również natalizumabu podawanego podskórnie, ponieważ badania kliniczne DELIVER i REFINE wykazały, że efekt kliniczny natalizumabu nie zależy od postaci farmaceutycznej i drogi podawania (ustalono, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie jest tak samo skuteczne jak stosowanie natalizumabu podawanego dożylnie). Rozpatrywana sytuacja dotyczy tej samej substancji czynnej. Co więcej, tożsamość efektów klinicznych obu postaci farmaceutycznych leku natalizumabu potwierdzona przez Agencję w analizie weryfikacyjnej nr OT.4231.41.2021 zdaje się potwierdzać przedstawiony powyżej tok wnioskowania. Analogicznie, Europejska Agencja Leków (EMA) przy rejestracji nowej postaci farmaceutycznej leku natalizumabu nie wymagała osobnych randomizowanych badań klinicznych dla natalizumabu.

Mając powyższe na uwadze uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w ramach analiz dla obydwu postaci leku natalizumabu.

