



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tysabri (natalizumab)
we wskazaniu:
„LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE
(ICD-10: G35)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.28.2023

Data ukończenia: 24 sierpnia 2023 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSU	użyteczności stanów zdrowia (ang. <i>health-states utility</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IM	domięśniowo (ang. <i>intramuscular</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	dożylnie (ang. <i>Intravenous</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn.zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SC	podskórny (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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. 2023 poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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.

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 i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Źródła.....	84
14.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.06.3023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.24.2023.20.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - TYSABRI, natalizumab, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252
 - Wnioskowane wskazanie:
„LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”
-

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:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Netherlands BV

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

Wnioskodawca

Biogen Netherlands BV

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.06.2023, znak PLR.4500.24.2023.20.JWI (data wpływu do AOTMiT 26.06.2023), 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- TYSABRI, natalizumab, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampulko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20 lipca 2023 r., znak OT.423.1.28.2023.3.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.07.2023 r. pismem znak PLR.4500.24.2023.27.AGŁ z dnia 26.07.2023 r. Agencja po zapoznaniu się z treścią uzupełnienia, uznała, że część wymagań jest nadal nie spełnionych, w związku z tym w dniu 02.08.2023 r. skierowała do wnioskodawcy kolejne pismo wzywające do uzupełnienia wymagań (OT.423.1.28.2023.5.TG). Kolejne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.08.2023 r. pismem znak PLR.4500.24.2023.29.AGŁ z dnia 08.08.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Kraków, grudzień 2022 (modyfikacja w czerwcu 2023, uzupełnienie w lipcu 2023).
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna – Przegląd systematyczny badań. Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Kraków, czerwiec 2023 (uzupełnienie: lipiec-sierpień 2023).
- [REDAKTOWANE] Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna. Kraków, czerwiec 2023 (aktualizacja: sierpień 2023).
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, czerwiec 2023 (aktualizacja: sierpień 2023).
- [REDAKTOWANE] Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza racjonalizacyjna. Kraków, czerwiec 2023 (aktualizacja: sierpień 2023).
- Uzupełnienie. Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Kraków, sierpień 2023.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w rozdziale 12.

	<p>[Redacted text]</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Leczenie w warunkach domowych nie jest zalecane. Leczenie będzie podawane przez fachowy personel medyczny, a pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).</p>

	<p>Pacjenci leczeni tym produktem leczniczym muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym (patrz również: ulotka dla pacjenta). Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach, szczególnie o zwiększonym ryzyku PML, oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.</p> <p>Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji dożylniej) po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV) (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p>Każda zmiana drogi podania produktu leczniczego powinna być dokonywana po 4 tygodniach od podania poprzedniej dawki.</p>
--	---

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu jest również dawka 300 mg w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml, GTIN: 05909990084333.

Źródło: ChPL Tysabri

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 marca 2021*, 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. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>, 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. <i>disease modifying therapy</i>, DMT) (informacje dotyczące odstępstw od tej zasady oraz przerw w leczeniu, mających na celu eliminację leku z organizmu, patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL) lub ▪ 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	Wymóg przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).
*w aktualnej ChPL dostępnej na stronie EMA jako data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu figuruje 27 czerwca 2006 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016). Natomiast w dokumencie EMA dot. decyzji o uwzględnieniu kolejnej postaci leku Tysabri (https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tysabri-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf - dostęp: 03.08.2023) figuruje data 26 marca 2021.	

Źródło: ChPL Tysabri, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2022 z dnia 16.05.2022 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym”.</p> <p>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.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa [redacted], mając również na względzie spodziewany efekt refundowania formy podskórnej, który może zablokować wpływ finansowy objęcia</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>refundacją form dożylnych leku. [redacted]</p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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]</p> <p>[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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2022 z dnia 20.05.2022 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN 05713219560252, we wskazaniu do stosowania w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnie”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Wyniki analizy klinicznej w zakresie wystąpienia utrwalonej progresji niepełnosprawności (CDP) wskazują na zbliżoną lub wyższą skuteczność natalizumabu w porównaniu z pozostałymi analizowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT). Wpływ terapii na ocenę jakości życia oceniono w RCT Mazdeh 2018. Po 12 miesiącach terapii pacjenci otrzymujący natalizumab uzyskali istotnie statystycznie niższe liczby punktów w EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi INFb1a (3,98 ±1,37 vs 5,10 ±1,18). Profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów.</p> <p>Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, które wskazują, że stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowany ICUR [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Rozpatrzono wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki analizy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, [redacted]</p> <p>[redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w roku drugim. Analiza wrażliwości wskazała, że znaczny wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.</p> <p>Pod uwagę wzięto także rekomendacje kliniczne, które wskazują natalizumab jako lek stosowany w „drugiej linii”, w aktywnej postaci RRMS oraz w przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru. W wyn ku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania natalizumabu w podaniu w podaniu podskórnym w leczeniu stwardnienia rozsianego (HAS 2021).</p> <p>Zgodnie z odnalezioną informacją na stronie https://polpharmabiologics.com/pl/oferta-i-portfolio/portfolio-lekow-biopodobnych aktualnie w Polsce trwają badania dotyczące biopodobnego natalizumabu w postaci dożylny. Powyższa informacja może mieć znaczenie w procesie negocjacji warunków refundacyjnych i cenowych. [...].</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN 05713219560252, w populacji o profilu określonym jak we wniosku, gdyż są one zgodne z aktualnymi poglądami dotyczącymi wcześniejszego stosowania leków o wyższej aktywności u wyselekcjonowanych grup pacjentów. Aktualne dane kliniczne wskazują, że warunkiem skutecznej terapii SM jest indywidualizacja leczenia, w szczególności u pacjentów nie reagujących na leczenie pierwszej linii lub z pierwotnie wysoką aktywnością choroby. Jednocześnie za nieuzasadnione uznaje utworzenie nowego programu lekowego oraz zwiększenie liczebności populacji docelowej w sytuacji, w której [redacted]</p> <p>[redacted] Analiza danych z rzeczywistej praktyki z drugiej połowy 2021 r. wskazuje, że [redacted], [...]. Postępowaniem sugerowanym jest połączenie programów B.29 i B.46 lub weryfikacja wskazań do leków aktualnie dostępnych w programie B.46 oraz [redacted].</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 123/2021 z dnia 08.11.2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje 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.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do programu lekowego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Rada Przejrzystości [redacted], finansowanie ze środków publicznych formy podskórnej powinno być warunkowane obniżeniem jej ceny, poniżej aktualnej ceny postaci dożylniej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</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 niewielkiej populacji z rocznym okresem obserwacji. Ponadto do badania włączano [redacted]. Proponowana cena obu form leku [redacted] wynikające z wprowadzenia formy podskórnej wynikają wyłącznie z niższych kosztów podania formy podskórnej.</p> <p>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>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 123/2021 z dnia 12.11.2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN: 05713219560252 we wskazaniu określonym w programie lekowym „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego [redacted] lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Produkt leczniczy Tysabri (natalizumab) jest aktualnie finansowany w programie lekowym B.46 w postaci do podania dożylnego (IV). Oceniany wniosek dotyczy natalizumabu w postaci do podania podskórnego (S.C.) i zgodnie z założeniami ma stanowić kolejną opcję w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Wnioskodawca dokonał w analizach bezpośredniego porównania natalizumabu S.C. względem natalizumabu IV na podstawie badań RCT (REFINE, DELIVER). Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem (REFINE) oraz dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem (DELIVER). Podsumowując, wyniki uwzględnionych badań RCT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego. W populacji pacjentów wcześniej leczonych natalizumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych: łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI; odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI; nawrót choroby; pogorszenie stopnia niepełnosprawności, a w przypadku oceny rocznego wskaźnika rzutów nie było możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ww. wyników. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych natalizumabem nie raportowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: roczny wskaźnik rzutów; ocena funkcji poznawczych, zaburzeń widzenia oraz ogólnego samopoczucia; zmiany w obrazie MRI. W przypadku oceny stopnia niepełnosprawności, w skali oceny stanu funkcjonalnego MSCF (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast raportowano istotny statystycznie wyższy stopień niepełnosprawności w przypadku grupy stosującej natalizumab IV w porównaniu do grupy stosującej natalizumab S.C. wg skali EDSS (rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej; ang. Expanded Disability Status Scale).</p> <p>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>Brak jest danych dotyczących efektywności praktycznej. Należy również zaznaczyć, że wnioskowany program lekowy dotyczy populacji od 12 lat, natomiast badania włączone do analizy obejmują pacjentów dorosłych. Zatem brak jest możliwości wnioskowania na temat skuteczności ocenianej technologii w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, stosowanie natalizumabu SC podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu IV podawanego dożylnie [redacted]. Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej, w szczególności w zakresie założeń dotyczących wyboru metody analitycznej oraz sposobu finansowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Zgodnie z odnalezioną informacją na stronie https://polpharmabiologics.com/pl/portfolio-i-wspolpraca/produkty-biopodobne aktualnie w Polsce trwają badania dotyczące biopodobnego natalizumabu w postaci dożylniej. Powyższa informacja może mieć znaczenie w procesie negocjacji warunków refundacyjnych i cenowych.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] [redacted] wynają z niższego kosztu podawania pacjentowi natalizumabu podskórnie. Analiza wrażliwości wskazuje, że przy zrównaniu kosztów podawania obu postaci leków, wprowadzenie do refundacji natalizumabu S.C. będzie miało neutralny wpływ na budżet. Ponadto ograniczenie analizy stanowią założenia wnioskodawcy w zakresie oszacowania populacji docelowej.</p> <p>Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (natalizumab w postaci podskórnej).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Reasumując, należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obciążone 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>

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	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>[REDACTED]</p> <p>1. [REDACTED]</p> <p>2. [REDACTED]</p>

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

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: rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS), pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS), wtórnie postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS) oraz pierwotnie postępująca z rzutami (ang. progressive relapsing MS; PRMS).

W przypadku niniejszego problemu decyzyjnego, populację docelową będą stanowić pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) po [REDACTED]

Szczegółowe kryteria

kwalfikacji do programu lekowego zamieszczono w tabeli 1. w niniejszej AWA.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

Źródło: AWA Tysabri OT.4231.12.2022

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 Tysabri OT.4231.12.2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zamieszczono tabelę z danymi dotyczącymi populacji wnioskowanej udostępnionymi przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
II LINIA LECZENIA RRMS + [redacted]	Prof. Agnieszka Słowik Konsultant krajowa w dz. neurologii	70 - 140	10	10% – 20% z grupy leczonej natalizumabem, tj. 70 – 140 pacjentów (łącznie RES + SOT)	Uchwała NFZ z dnia 20.03.2023 https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv.6627.html Szacunki własne
	Prof. Konrad Rejdak Konsultant wojewódzki w dz. neurologii	II linia w sumie 2 300 Natalizumab 600	200	5% (70 – 150 pacjentów)	własne
RES RRMS + [redacted]	Prof. Agnieszka Słowik Konsultant krajowa w dz. neurologii	10	10	3 - 5	-
	Prof. Konrad Rejdak Konsultant wojewódzki w dz. neurologii	RES w sumie 200 Natalizumab 100	50	5% (10 – 15 pacjentów)	własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) – www.neuroedu.pl;
- Medycyna Praktyczna – www.mp.pl;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – www.nice.org.uk;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – www.sign.ac.uk;
- American Academy of Neurology (AAN) - www.aan.com;
- European Academy of Neurology (EAN) - www.ean.org;
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) - www.ectrims.eu;
- Guidelines International Network (GIN) – www.g-i-n.net/;
- Association of British Neurologists (ABN) - www.theabn.org;
- PubMed – www.pubmed.gov;
- Google – www.google.pl.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.07.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 dokumenty: wytyczne NICE z 2022 r. (NICE 2022) oraz stanowisko polskich ekspertów klinicznych z 2022 r. (PTNeuro 2022).

W wytycznych NICE z 2022 r. (które powołują się na starszą rekomendację¹ dotyczącą natalizumabu opublikowaną w 2007 r.) natalizumab jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką (RES) postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej rzutów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI). Aktualnie w NICE trwają prace nad oceną stosowania natalizumabu u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. disease modifying therapy, DMT)².

W stanowisku polskich ekspertów nie wskazano rekomendacji dla stosowania konkretnych leków, włączając brak odwołania do stosowania natalizumabu w postaci podskórnej. Dokument ten stanowi głównie postulat o potrzebie włączenia terapii wysoko efektywnych (tzw. HET – Highly Effective treatment, HETA – Highly Efficacy Treatment Agents, HEFT – High Efficacy Frontline Treatment) do pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, które pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego poprzez zahamowanie procesu powstawania zmian patologicznych w centralnym układzie nerwowym, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz zapewnienie wysokiej jakości życia pacjenta.

W żadnym z ww. dokumentów jak również wytycznych opisanych w APD wnioskodawcy nie odniesiono się do formy podawania natalizumabu jak również do sposobu postępowania w przypadku trudności z dożylnym podaniem natalizumabu czy innych DMT. Wynika to jednak najprawdopodobniej z faktu, że w chwili publikacji omówionych powyżej wytycznych natalizumab w formie podania podskórnego nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do dwóch ekspertów klinicznych. Otrzymało dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance. Published: 22 August 2007. www.nice.org.uk/guidance/ta127https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82598138383813 [dostęp: 21.08.2023]

² <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11056> [dostęp: 21.08.2023]

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie		Prof. Agnieszka Słowik [#] Konsultant krajowa w dz. neurologii	Prof. Konrad Rejdak Konsultant wojewódzki w dz. neurologii
II LINIA LECZENIA RRMS	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie*	FINGOLIMOD (najtańsza): 25% KLADRYBINA : 9%	FINGOLIMOD (najtańsza): 50% KLADRYBINA (najskuteczniejsza): 40% OKRELIZUMAB : 10%
	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	FINGOLIMOD (najtańsza): 20% KLADRYBINA : 8%	FINGOLIMOD (najtańsza): 30% KLADRYBINA (najskuteczniejsza): 40% OKRELIZUMAB : 0%
RES RRMS	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie*	FINGOLIMOD (najtańsza): 25% KLADRYBINA : 9%	FINGOLIMOD (najtańsza): 50% KLADRYBINA (najskuteczniejsza): 40% OKRELIZUMAB : 10%
	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	FINGOLIMOD (najtańsza): 20% KLADRYBINA : 8%	FINGOLIMOD (najtańsza): 30% KLADRYBINA (najskuteczniejsza): 40% OKRELIZUMAB : 0%

* Należy mieć na uwadze, że w aktualnym programie lekowym B.29 nie figuruje zapis o [REDACTED]

[#] w uzasadnieniu ekspert podała, że „Populacja pacjentów [REDACTED] będzie niewie ka, w związku z tym, nie zakładam znaczącego wpływu na stosowanie komparatorów”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach programu lekowego B. 29. Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)

- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab i kladrybina;
- w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab, alemtuzumab i kladrybina;

Jednocześnie należy zauważyć, że żadna z ww. substancji nie jest refundowana ze wskazaniem zbieżnym z wnioskowanym, [REDACTED]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Główne (podstawowe) komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • kladrybina <p>(zgodnie z PL B.29)</p> <p>Dodatkowe komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a • interferonu beta-1b, • peginterferon beta-1a, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu, • teryflunomid, • ozanimod, • ponesimod • ofatumumab <p>(zgodnie z PL B.29)</p>	<p>Dla wyboru głównych komparatorów: „zgodnie z zapisami w programie lekowym B.29 kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem i kladrybiną (pod względem aktywności klinicznej i radiologicznej choroby) są analogiczne jak kryteria włączenia dla natalizumabu SC (tzn. przewidują możliwość leczenia po niepowodzeniu terapii lekami I linii czy też w ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby), a ponadto ze względu na bezpieczeństwo chorego stosującego natalizumab IV, jest możliwość zmiany terapii na ww. leki”</p> <p>Dla wyboru głównych komparatorów: „kryteria kwalifikacji dla pozostałych DMT refundowanych w ramach programu lekowego B.29 (interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu) obejmują łagodniejsze postaci RRMS (wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją) w porównaniu do kryteriów kwalifikacji dla natalizumabu, jednakże zapisy w programie lekowym B.29 umożliwiają pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem IV, alemtuzumabem, kladrybiną lub okrelizumabem deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa, zatem leki te będą stanowiły dodatkowe komparatory dla wnioskowanej interwencji”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Ankietowana przez Agencję eksperci kliniczni również wskazali na wymienione technologie opcjonalne (fingolimod i kladrybina).</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Populację pacjentów (ang. <i>population</i>) stanowią pacjenci od 18. roku życia z rzutowo-remisyjną (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) [REDACTED] :</p> <ul style="list-style-type: none"> o u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2; o z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność; ▪ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2 <p>zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania natalizumabu oraz jego komparatorów tj. głównych - fingolimodu, kladrybiny oraz dodatkowych - interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, ofatumumabu, ponesimodu, ozanimodu oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów ze rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym zgodnie z proponowanym programem lekowym B.29 dla natalizumabu, z wyjątkiem referencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w których natalizumab lub jego komparatory podawano: <ul style="list-style-type: none"> o w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane; o w innej postaci stwardnienia rozsianego niż postać rzutowo-remisyjna (RRMS); o w połączeniu z innymi lekami; o w innej dawce niż zarejestrowana; • które dotyczyły badań: <ul style="list-style-type: none"> o oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne natalizumabu; o oceniających jedynie trzeciorzędowe punkty końcowe, nie mających istotnego znaczenia klinicznego; wykluczano badania odnoszące się jedynie do oceny przerwania terapii/czasu pozostania na terapii bez podania przyczyn przerwania terapii; 	Brak uwag
Interwencja	<p>interwencję wnioskowaną (ang. <i>intervention</i>) stanowi podawanie produktu leczniczego Tysabri (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) raz na 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym, zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri</p>	<ul style="list-style-type: none"> o przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach; o przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych lub w warunkach <i>in vitro</i>; o oceniających efektywność kosztową; 	Brak uwag
Komparatory	<p>komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. <i>comparison</i>), którymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> o główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kladrybiny (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29); o jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29) 	<ul style="list-style-type: none"> • stanowiących kontynuację badań, subanalizy, analizy post-hoc i analizy dodatkowe dotyczące wybranych komparatorów; • stanowiących materiały konferencyjne, abstrakty, wstępne analizy i dodatkowe referencje z rejestru badań klinicznych dotyczące interwencji wnioskowanej, w przypadku badań dla natalizumabu IV; • stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy: 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>wyniki (ang. outcomes) z zakresu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o skuteczności klinicznej: roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z rzutem [nawrotem] choroby, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+), liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena progresji niepełnosprawności, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzona w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności; o profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), związanych z zastosowanym leczeniem; ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych). 	<p>meta-analizy, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).</p> <p>Ponadto, w ramach weryfikacji aktualności przeglądów systematycznych Chen i wsp. 2022 i Śladowska i wsp. 2022, dokonano przeszukania medycznych baz danych zgodnie z kryteriami włączenia badań do meta-analiz przeprowadzonych w ramach tych przeglądów (od momentu ostatniego przeszukania baz w przeglądach tj. odpowiednio od czerwca 2021 roku i listopada 2021). Wykluczano badania dotyczące natalizumabu oraz jego komparatorów (fingolimodu, kładrybiny, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ofatumumabu, ponesimodu, ozanimodu oraz octanu glatirameru) stosowanych w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnieniem rozsianym, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dotyczyły innych leków niż interwencja wnioskowana i wybrane komparatory; • dotyczyły dawek innych od dawek zarejestrowanych; • nie dotyczyły pacjentów ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego; • dotyczyły krótkich okresów obserwacji; • były nierandomizowane; • stanowiły referencje/abstrakty do badań/ publikacji głównych uwzględnionych w omawianym przeglądzie systematycznym (kontynuacje badań, subanalizy, analizy post-hoc i analizy dodatkowe), w których przedstawiono dane dla punktów końcowych, w przypadku których przeprowadzenie meta-analizy było przeciwwskazane ze względu na różnice w sposobach oceny/ definicjach tych punktów końcowych, pomiędzy włączonymi do przeglądu badaniami; • nie uwzględniały oceny zdefiniowanych punktów końcowych tj. rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności czy danych z zakresu bezpieczeństwa; • były w języku innym niż angielski. <p>Ponadto dokonano aktualizacji opracowania oraz Samjoo i wsp. 2020 zgodnie z kryteriami włączenia do NMA w tym opracowaniu (szczegóły: rozdział 14.6 AKL wnioskodawcy), dodatkowo z uwzględnieniem ponesimodu i ozanimodu: tj. badania randomizowane, dotyczące DMT posiadających aktualnie rejestrację FDA i EMA (natalizumab, ofatumumab, ponesimod, ozanimod, kładrybina, fingolimod, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon, fumaran dimetylu, teryflunomid, octan glatirameru, alemtuzumab).</p> <p>Z meta-analizy wykluczano badania jeżeli:</p>	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności. 		Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim, • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • badania, w których populację docelową stanowili chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) lub pacjenci z RRMS stanowili zdecydowaną większość, • randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu³ względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji oraz obserwacyjne badania kohortowe lub/ i kliniczno-kontrolne, • w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/ meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu, 		Brak uwag

³ Z uwagi na fakt porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego podskórnym (SC) i dożylnie (IV), w sytuacji braku badań uwzględniających porównanie natalizumabu SC z komparatorami, dopuszczono możliwość włączenia badań w postaci publikacji pełnotekstowych uwzględniających porównanie natalizumabu IV z tymi komparatorami, o ile takie badania będą zidentyfikowane.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu względem wybranych komparatorów w populacji SOT i RES, planowano włączyć badania przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z RRMS, w przypadku opracowań wtórnych, zaplanowano włączyć najnowsze przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową lub mieszanym porównaniem pośrednim (ang. <i>mixed treatment comparison</i>; MTC), w których oceniano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem wybranych komparatorów w populacji pacjentów z RRMS, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych, w ciągu ostatnich lat (tj. od 2016 roku). Dopuszcza się włączenie przeglądów systematycznych bez meta-analzy, dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania natalizumabu niezależnie od daty opublikowania; włączano wszystkie badania dotyczące zastosowania natalizumabu SC w postaci publikacji pełnotekstowych czy abstraktów konferencyjnych, w przypadku badań dotyczących natalizumabu IV planowano włączenie jedynie publikacji pełnotekstowych. 	<ul style="list-style-type: none"> > 25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane; jedyne interwencje i komparatory były nieodpowiednie lub nieistotne (inne, niż DMT wymienione powyżej); jedynym komparatorem była najlepsza opieka wspomagająca; cele badania nie obejmowały bezpośredniego porównania skuteczności którejkolwiek z wyżej wymienionych interwencji z jakąkolwiek inną obejmującą DMT lub placebo; w badaniu nie raportowano żadnego z istotnych punktów końcowych (tj. 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności); okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni; opublikowane jedynie w postaci abstraktów; przeprowadzone w populacji pediatrycznej; badania opublikowane w języku innym niż angielski. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, Cochrane Library, Embase. Jako datę wyszukiwania podano 14 grudnia 2022 roku (modyfikacja i aktualizacja: 5 czerwca 2023 roku).

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono poniższe badania:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu podawanego podskórnym (SC) z natalizumabem podawanym dożylnie (IV) u pacjentów z RRMS, którzy wcześniej otrzymali leczenie natalizumabem IV – badanie REFINE;
- 1 randomizowane badanie kliniczne I fazy zawierające bezpośrednie porównanie natalizumabu SC z natalizumabem IV stosowanych u pacjentów z RRMS lub z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (wyodrębniono subpopulację pacjentów z RRMS), wcześniej nieleczonych natalizumabem – badanie DELIVER;
- 4 badania nierandomizowane, w których oceniano efekty stosowania natalizumabu w formie podskórnej, pod kątem głównie wygody podawania – badania o akronimie TONiC - Mills 2022, SISTER - Gold 2022, NEXT-MS, Toorop 2023 oraz Edwards 2022;
- 5 randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie efektów klinicznych natalizumabu w formie dożylnej z:
 - głównym komparatorem - fingolimodem (**REVEAL** - Butzkueven i wsp., 2020), przeprowadzone w populacji pacjentów nieleczonych lub leczonych wcześniej octanem glatirameru lub interferonem beta;
 - dodatkowymi komparatorami - interferonem beta-1a i octanem glatirameru (SURPASS) oraz interferonem beta-1a (Mazdeh i wsp., 2018), przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT);
 - dodatkowymi komparatorami – interferonem beta (Gobbi 2013 / Zecca 2014) oraz interferonem beta-1a/octanem glatirameru (RESTORE Fox 2014), przeprowadzone w populacji pacjentów leczonych uprzednio natalizumabem IV, bez cech aktywności choroby;

- 39 kohortowych badań obserwacyjnych umożliwiających porównanie efektów klinicznych natalizumabu w formie dożyłnej z:
 - fingolimodem (głównym komparatorem): Silva Julian 2020, Meca-Lallana 2020, Guger 2018, Koch-Henkisen 2017, Baroncini 2016, Cohen 2018, Boz 2023, Sharmin 2021, Preziosa 2020, Curti 2019, Borealm 2019, Lorscheider 2018, Lanzillo 2017, Barbin 2016, Frisell 2016, Kalincik 2015, Carruthers 2014, Puthenparampil 2018, Bergvall 2014, Gajofatto 2014, Braune 2013, Boziki 2021, Jamroz-Wiśniewska 2021, Molazadeh 2023;
 - kładrybiną (głównym komparatorem): **Kalincik 2017, Signori 2020**;
 - fingolimodem i interferonem beta i/lub octanem glatirameru: Prosperini 2017, Kapica-Topczewska 2019, Hillert 2021;
 - fingolimodem i fumaranem dimetylu: Vollmer 2019;
 - interferonem beta/ octanem glatirameru: Lanzillo 2012, Spelman 2015, Prosperini 2012, Castillo-Triviano 2011, Johnson 2017, Spelman 2016, Zivadinov 2012, De Massi 2021, Sacca 2019;
- 1 randomizowane, rejestracyjne badanie kliniczne AFFIRM, uwzględniające porównanie natalizumabu z placebo (ocena natalizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych);
- dodatkowe publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa natalizumabu;
- najnowsze opracowania (badania) wtórne będące przeglądami systematycznymi z meta-analizą sieciową: Fogarty 2016, Giovannoni 2020, Lucchetta 2018, Xu 2018, Li 2020, Lucchetta 2019, Liu 2021, ICER 2017, Huisman 2017, Śladowska 2022, Bose 2022, Chen 2022, Graves 2022, Samjoo 2020, Tsvigoulis 2016, Siddiqui 2018, Piasecka-Stryczyńska 2022, Druge 2022 oraz Samjoo 2023 w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu i wybranych komparatorów (głównych i dodatkowych);
- badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania natalizumabu do podawania podskórnego u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

W ramach aktualizacji opracowania **Samjoo 2020**⁴, w celu przeprowadzenia własnej meta-analizy sieciowej dla punktów końcowych związanych z potwierdzoną progresją niepełnosprawności zidentyfikowano 3 nowe badania RCT: OPTIMUM, RADIANCE, SUNBEAM.

Za względu na obszerną liczbę publikacji zebranych przez wnioskodawcę oraz jednocześnie brak w tej puli badań porównujących interwencję wnioskowaną, tj. natalizumab do podania podskórnego z komparatorami głównymi (fingolimid i kładrybina), w niniejszej AWA zostaną opisane badania z najwyższego poziomu wiarygodności, gdzie interwencją ocenianą był natalizumab do podania dożyłnego, który porównano z fingolimodem (badanie REVEAL – Butzkueven 2020) i kładrybiną (Kalincik 2017 i Signori 2020). Ponadto zostanie opisana aktualizacja meta-analizy sieciowej Samjoo 2020 przeprowadzona przez wnioskodawcę. Uzasadnieniem dla takiego podejścia może być rejestracja przez EMA obu postaci natalizumabu w tym samym wskazaniu oraz fakt, że są to badania najbardziej zbliżone do wymogów określonych w kryteriach włączenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Natalizumab i.v. vs Fingolimod			
REVEAL (Butzkueven 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Biogen	Badanie randomizowane, IV fazy, pojedynczo zaślepienie (sponsor i osoby oceniające wystąpienie punktów końcowych) wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy; badanie przedwcześnie zakończone*) Okres obserwacji - do 64 tygodni. Okres leczenia – do 52 tygodni.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z wieku 18-60 lat, z aktywnym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, <u>nieleczeni wcześniej natalizumabem, fingolimodem lub immunosupresantami</u> , z co najmniej 1 nową zmianą GD+ w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową lub co najmniej 2 nowymi zmianami w sekwencji T2 w badaniu MRI w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową (w porównaniu z wynikiem badania MRI na 18 miesięcy przed fazą przesiewową); - wynik w skali EDSS ≤5,5;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przekształcenie zmian GD+ w trwałe „czarne zmiany” w 52 tygodniu badania; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana liczby nowych zmian Gd+ oraz odsetek pacjentów ze zmianami GD+; - zmiana liczby nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 oraz odsetek pacjentów ze zmianami w sekwencji T2;

⁴ W momencie złożenia wniosku nie była opublikowana zaktualizowana analiza Samjoo 2020 – tj. Samjoo 2023, uwzględniająca ponesimod i ozanimod, w związku z czym Autorzy Analizy Klinicznej samodzielnie przeprowadzili aktualizację opracowania Samjoo 2020; po uzgodnieniu z Ministerstwem Zdrowia treści programu lekowego B.29 dokonano aktualizacji przeszukania baz danych, w wyniku którego zidentyfikowano przegląd Samjoo 2023.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa badana (NAT): natalizumab 300 mg dożylnie, co 4 tygodnie, N=54</p> <p>Grupa kontrolna (FIN): fingolimod 0,5 mg raz na dobę, doustnie, N=54.</p>	<p>- pacjenci mogli być wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem beta przez ≥ 6 miesięcy, jeśli mieli ≥ 9 hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli ≥ 1 rzutu podczas leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym wcześniej nieleczeni i pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni przez < 6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, zostali włączeni tylko wtedy, gdy mieli ≥ 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</p> <p>- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NAT: 54 Grupa FIN: 54</p>	<p>- ARR (roczny wskaźnik rzutów);</p> <p>- skumulowane prawdopodobieństwo rzutu;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
Natalizumab i.v. vs Kladrybina			
<p>Signori 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono S.p.A.</p>	<p>Kohortowe retrospektywne, badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe (dane z badania CLARITY i bazy i-MuST).</p> <p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: w bazie i-MuST pacjenci zdiagnozowani w latach 2010-2018.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: co najmniej 2 lata.</p> <p>Interwencje:</p> <p>Kohorta I: kladrybina, 3,5 mg/kg lub 5,25 mg/kg, doustnie, (N=1326 po dopasowaniu: N=945);</p> <p>Kohorta II: interferon beta-1a lub beta-1b, (po dopasowaniu: N=1168)</p> <p>Kohorta III: octan glatirameru (po dopasowaniu: N=402)</p> <p>Kohorta IV: fingolimod, (po dopasowaniu: N=113)</p> <p>Kohorta V: natalizumab (po dopasowaniu: N=149)</p> <p>Kohorta VI: fumaran dimetylu (po dopasowaniu: N=295)</p> <p>Kohorta VII: teryflunomid (po dopasowaniu: N=77)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- do badania CLARITY włączano pacjentów z RRMS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów McDonald'a z 2001 roku, ze zmianami w badaniu MRI typowymi dla stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania i uzyskali wynik w skali EDSS wynoszący $\leq 5,5$;</p> <p>- pacjenci włączani z włoskiej bazy danych i-MuST musieli spełnić analogiczne kryteria, jak do badania CLARITY – wiek wynoszący co najmniej 16 lat, RRMS zdiagnozowane na podstawie kryteriów z 2002 roku i zrewidowanych kryteriów z 2010 roku, rozpoczynający terapię DMT pomiędzy styczniem 2010 a czerwcem 2017 roku.</p> <p>Do analizy włączano jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych DMT.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta KLA: 945 (po dopasowaniu) Kohorta NAT: 149 (po dopasowaniu)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>- roczny wskaźnik rzutów (rzut definiowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o co najmniej 0,5 punktu, lub wzrost o 1 punkt w dwóch układach funkcjonalnych lub o 2 punkty w jednym układzie, z wyłączeniem pęcherza/jelit lub mózgowego układu funkcjonalnego);</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>- czas do progresji niepełnosprawności w skali EDSS (definiowany jako wzrost punktacji w EDSS o $\geq 1,5$ punktu, w przypadku gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 0, utrzymujący się przez co najmniej 12 tygodni lub wzrost wyniku w skali EDSS o ≥ 1 punkt, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 1,0-5,5 punktu, utrzymujący się przez co najmniej 24 tygodnie).</p>
<p>Kalincik 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Health and Medical</p>	<p>Kohortowe badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe - dane z bazy MSBase.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z definitywną postacią rzutową stwardnienia rozsianego, eksponowani na oceniane terapie w sposób ciągły, przez co najmniej rok (w grupie otrzymującej kladrybinę pacjentów uważano za</p>	<p>- odsetek pacjentów wolnych od rzutów (rzut definiowano jako nowy objaw lub zaostrzenie istniejących objawów trwające przez co najmniej 24 godziny, bez</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Research Council of Australia, baza MSBase z której pochodziły dane wspierana przez Merck, Biogen, Novartis, Roche, Bayer Schering, Sanofi Genzyme oraz Teva	<p>Przeprowadzono analizę w parach z dopasowaniem wskaźnika skłonności (ang. propensity score matched), (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy).</p> <p>Czas trwania badania/ zbierania danych: brak danych.</p> <p>Okres leczenia/ obserwacji: co najmniej jeden rok leczenia ocenianymi terapiami (w grupie otrzymującej kładrybinę pacjentów uważano za leczonych przez 1 rok po ekspozycji na doustną kładrybinę)</p> <p>Interwencje: Kohorta I: kładrybina, 3,5 mg/kg, doustnie, leczenie wstępne składające się z dwóch kursów zakończonych w ciągu 2 tygodni (N=111, po dopasowaniu: N=37); Kohorta II: interferon beta-1a, 44 µg podskórnie, 3 razy w tygodniu (N=9286, po dopasowaniu: N=1940) Kohorta III: fingolimod, 0,5 mg/dobę, doustnie (N=4843, po dopasowaniu: N=1892) Kohorta IV: natalizumab, 300 µg dożylnie co 4 tygodnie (N=4125, po dopasowaniu: 1410)</p>	<p>leczonych przez 1 rok po ekspozycji na doustną kładrybinę);</p> <ul style="list-style-type: none"> - niestosowanie wcześniej alemtuzumabu, mitoksantronu, rytuksymabu lub przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych; - minimalny wymagany okres obserwacji przed rozpoczęciem leczenia – 3 miesiące; - co najmniej dwa pomiary stopnia niepełnosprawności, w tym jeden podczas terapii ocenianymi lekami; - dostęp do danych pacjenta, w tym co najmniej płci, wieku, daty wystąpienia pierwszych objawów choroby, daty rzutów klinicznych, postaci stwardnienia rozsianego i wyniku związanego ze stopniem niepełnosprawności); - leczenie ocenianymi terapiami: kładrybiną, natalizumabem, fingolimodem, interferonem beta-1a. <p><u>Liczba pacjentów</u> Kohorta KLA: N = 37 (po dopasowaniu); Kohorta NAT: N = 1 410 (po dopasowaniu)</p>	<p>gorączki/innej choroby współistniejącej, i odnotowane w ciągu co najmniej 30 dni od poprzedniego rzutu);</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja niepełnosprawności w skali EDSS (definiowana jako wzrost punktacji w EDSS o 1 punkt (1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 0 punktów, a 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 5,5 punktu) utrzymującego się przez co najmniej 6 miesięcy; - pacjenci z poprawą niepełnosprawności (definiowaną jako obniżenie wyniku w skali EDSS o 1 poziom (1,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego 1,5 punktu lub 0,5 punktu w przypadku wyjściowego wyniku w skali EDSS wynoszącego >6 punktu), utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy.
*Finalnie jednak badania zostało przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację. Zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami.			

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Cel opracowania Metodyka	Populacja Interwencje	Kryteria włączenia Włączone badania
Meta-analiza sieciowa			
<p>Samjoo 2020 (aktualizacja przeprowadzona przez wnioskodawcę)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie skuteczności ofatumumabu do innych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Metodyka:</u> Wnioskodawca przeprowadził aktualizację meta-analizy sieciowej Samjoo 2020 poprzez:</p> <p>[Redacted]</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Interwencje:</u> DMT zarejestrowane w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego, w tym: ofatumumab, natalizumab, interferony, peginterferon, teryflunomid, fumaran dimetylu, octan glatirameru i inne</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań do meta-analizy sieciowej:</u> Jako istotne interwencje wybrano leki posiadające rejestrację FDA i EMA w grudniu 2019 roku lub których rejestracja była spodziewana w przeciągu roku.</p> <p>Kryteria włączenia i wykluczenia badań do meta-analizy sieciowej były węższe od zastosowanych w przeglądzie systematycznym, przy czym badania wykluczano z meta-analizy jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 25% pacjentów cierpiało na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane bez aktywności rzutowej, pierwotnie postępujące i/ lub postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane; - jedyne interwencje i komparatory były nieodpowiednie lub nieistotne (inne, niż DMT wymienione powyżej); - jedynym komparatorem była najlepsza opieka wspomagająca; - cele badania nie obejmowały bezpośredniego porównania

Badanie	Cel opracowania Metodyka	Populacja Interwencje	Kryteria włączenia Włączone badania
			<p>skuteczności którejkolwiek z wyżej wymienionych interwencji z jakąkolwiek inną obejmującą DMT lub placebo;</p> <p>- w badaniu nie raportowano żadnego z istotnych punktów końcowych (tj. ARR, 3 lub 6-miesięczna progresja niepełnosprawności);</p> <p>- okres trwania badania był krótszy niż 48 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono 82 badania, z których 34 spełniły kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej.</p>
<p>* Finalnie jednak badania zostało przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, z uwagi na zbyt powolną rekrutację. Zaledwie 3,7% pacjentów w grupie badanej i 1,9% w grupie kontrolnej ukończyło 52 tygodnie terapii ocenianymi lekami.</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań nieuwzględnionych w niniejszej AWA znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania RCT REVEAL wnioskodawca ocenił narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie. Szczegóły zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 11. Ocena jakości badania REVEAL przy użyciu narzędzia Cochrane

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko	Podano jedynie informację że badanie było randomizowane (randomizacja w stosunku 1:1), brak danych na temat metody randomizacji,
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Wysokie/niejasne ryzyko	Brak danych.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie/niejasne ryzyko	Pacjenci niezaślepieni, za zaślepienie sponsora i osób oceniających wystąpienie punktów końcowych.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko	Badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie ryzyko	Ponad 90% pacjentów nie ukończyło badania, głównie z uwagi na jego przedwczesne zakończenie decyzją sponsora.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Wysokie ryzyko	Z uwagi na zbyt niski odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania nie było możliwe przedstawienie wyników dla głównego punktu końcowego. Dostępne były wyniki dla dodatkowych punktów końcowych.
Inne źródło błędu systematycznego	Niejasne ryzyko	Niewielka liczba pacjentów w każdej z grup, badanie przedwcześnie zakończone.

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną Kalincik 2017 i Signori 2020 przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale). Jakość badania Kalincik 2017 oceniono na średnią, natomiast badania Signori 2020 na wysoką.

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i w jej opinii przyznana punktacja wskazuje na wysoką jakość obu badań. Szczegóły zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 12. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie skali NOS

Referencja		Kalincik 2017	Signori 2020
Wybór badania	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*
	Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej		

		Referencja	Kalincik 2017	Signori 2020
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy nieeksponowanej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
		Nie		
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ---- (podać najbardziej istotny czynnik)	Rodzaj terapii
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
		Brak informacji		*

Ocenę metaanalizy sieciowej Samjoo 2020 przeprowadzono przy pomocy skali AMSTAR 2. Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie. Szczegóły zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 13. Formularz oceny wiarygodności metaanalizy sieciowej Samjoo 2020

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Samjoo 2020
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK
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? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p>	TAK Częściowo TAK NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Samjoo 2020
	<ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 		
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalif kowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalif kujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Samjoo 2020
[Kluczowa domena]	<p>takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 		
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, <p>w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Samjoo 2020
publ kacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>			
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyn ków dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyn ków dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	UMIARKOWANA

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

Uwzględniono wyłącznie ograniczenia dla badań opisanych w niemiejszej AWA. Ograniczenia dla pozostałych badań opisano w Rozdziale 10 AKL 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);
- w przeglądach włączano badania dla natalizumabu IV, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji nie uwzględniano badań dla natalizumabu SC;
- 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;
- w przypadku opracowania Chen 2022 przeprowadzono również meta-analizę sieciową dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach, jednakże uzyskane w opracowaniu wyniki w znaczny sposób odbiegały od wyników innych przeglądów z meta-analizami sieciowymi, a ponadto wykazano bardzo wysoką rozbieżność wyników porównania pośredniego z wynikami porównania bezpośredniego dla natalizumabu względem placebo, co wzbudziło niepewność co do poprawności przeprowadzonych obliczeń. W związku z powyższym w Analizie klinicznej odstąpiono od przedstawiania wyników porównania natalizumabu względem komparatorów dla progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach. Przeprowadzono natomiast własną meta-analizę sieciową dla ww. punktu końcowego, polegającą na aktualizacji opracowania Samjoo i wsp. 2020, które jako jedyne spośród zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat zawierało w suplemencie HR i 95% CI stanowiące dane wejściowe do obliczeń w ramach sieci NMA dla punktów końcowych z zakresu skuteczności;
- w przypadku przeprowadzonej własnej meta-analizy sieciowej do ograniczeń należą:

- o brak możliwości wiarygodnego porównania natalizumabu z peginterferonem - z meta-analazy sieciowej wykluczono, podobnie jak w opracowaniu Samjoo 2020 badania ADVANCE oraz INCOMIN, które wskazywały na znaczną liczbowo przewagę odpowiednio peginterferonu i interferonu beta nad innymi interferonami co nie jest zgodne z opinią ekspertów i praktyką kliniczną; podobne podejście zostało przyjęte i zaakceptowane przez AOTMiT w analizach przedłożonych dla ofatumumabu;
- o w przypadku kilku badań uwzględnionych w sieci nie podano oryginalnie wartości HR i 95% CI dla progresji niepełnosprawności; w źródłach danych nieraportujących HR, Samjoo i wsp. 2020 uwzględnili metodę kalkulacji HR na podstawie wyłącznie całkowitej liczby zdarzeń w grupach w całym horyzoncie obserwacji, które pomijają wiele aspektów istotnych przy kalkulacji HR-ów; w związku z powyższym w przypadku badań, w których raportowano krzywe czasu do progresji, przeprowadzono korektę kalkulacji HR z wykorzystaniem metod opisanych przez Tierney i wsp. 2007 (szczegóły w Aneksie, rozdz. 14.13 [przyj. Agencji: AKL wnioskodawcy]);
- pozostałe ograniczenia zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami znajdują się w pełnych tekstach poszczególnych referencji.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- badanie RCT REVEAL – brak zaślepienia pacjentów, badanie przedwcześnie przerwane decyzją sponsora, stąd większość pacjentów (>90%) nie ukończyła planowo badania;
- badanie bez randomizacji uwzględnione w ramach bezpośredniego porównania natalizumabu z komparatorami - Signori 2020 - było badaniem retrospektywnym;
- w badaniach kohortowych Kalincik 2017 i Signori 20110 oceniano jedynie skuteczność kilku leków tj. natalizumabu, fingolimodu i interferonu beta-1a względem kładybiny (porównanie z dopasowaniem populacji), stąd nie przedstawiono wyników porównania pomiędzy natalizumabem a fingolimodem czy interferonem beta.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

Uwzględniono wyłącznie ograniczenia w odniesieniu do badań opisanych w niemniejszej AWA. Pozostałe ograniczenia opisano w Rozdziale 10 AKL wnioskodawcy.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- **brak badań, zarówno randomizowanych, jak i bez randomizacji, w których oceniano efekty kliniczne natalizumabu podawanego drogą podskórną względem wybranych komparatorów głównych i dodatkowych, we wnioskowanej populacji RES i SOT,**
- **oparcie wnioskowania na temat porównywalnej skuteczności natalizumabu podawanego podskórnym i dożylnie w populacji pacjentów z RRMS na wynikach badań REFINE, DELIVER, które pomimo, że zostały przeprowadzone w populacji pacjentów nie w pełni zgodnej z wnioskowaną, to wskazują na porównywalne efekty stosowania natalizumabu SC i natalizumabu IV;**
- **oparcie wniosków w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji tj. natalizumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego we wnioskowanej populacji RES i SOT na wynikach zidentyfikowanych badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania natalizumabu w postaci infuzji dożylnych. Podejście takie zostało podyktowane porównywalną skutecznością natalizumabu podawanego drogą dożylną i podskórną udokumentowaną w badaniach RCT REFINE i DELIVER;**
- zidentyfikowane badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano efekty kliniczne natalizumabu względem:
 - o fingolimodu (REVEAL) przeprowadzono w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z ≥ 1 nową zmianą Gd+ w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥ 2 nowymi zmianami T2 w badaniu MRI mózgu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (w porównaniu z skanem 18 miesięcy przed badaniem przesiewowym) oraz wynikiem w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS) $\leq 5,5$. Włączeni pacjenci mogli być wcześniej leczeni przez ≥ 6 miesięcy octanem glatirameru lub preparatem interferonu beta, jeśli mieli ≥ 9 hiperintensywnych zmian T2-zależnych w badaniu MRI mózgu i doświadczyli ≥ 1 nawrotu podczas leczenia w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (finalnie około połowa pacjentów była wcześniej leczona DMT), co jest częściowo zbieżne z kryteriami kwalifikacji do populacji SOT czy RES (w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych);
- 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, głównie w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I linii bądź w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, w różnym stopniu spełniających kryteria włączenia dla SOT czy RES;

- w badaniu kohortowym Kalincik 2017 uwzględniono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym niezależnie od postaci choroby, jakkolwiek w części badań chorzy z RRMS stanowili największy odsetek pacjentów;
- zidentyfikowano tylko dwa badania umożliwiające porównanie natalizumabu względem kładrybiny (Kalincik 2017, Signori 2020);
- nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych, w których porównywano efekty kliniczne stosowania natalizumabu względem peginterferonu beta-1a czy ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu teryflunomidu;
- wyniki przedstawione w ramach meta-analiz sieciowych możliwe były do przedstawienia jedynie w zakresie rocznego wskaźnika rzutów, potwierdzonej progresji niepełnosprawności trwającej 12 (3 miesiące) lub 24 tygodnie (6 miesięcy), częstości występowania ciężkich działań/ zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania leczenia z jakichkolwiek przyczyn, redukcji liczby zmian w badaniu radiologicznym, nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia;
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe dla natalizumabu stosowanego dożylnie;
- brak badań randomizowanych dotyczących porównania natalizumabu z kładrybiną;
- w przypadku zidentyfikowanych badań nierandomizowanych, uwzględniających porównanie natalizumabu z kładrybiną nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W związku z brakiem badań, w których oceniano natalizumab w postaci podskórnej, w niniejszym rozdziale przedstawiono **badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, w których oceniano natalizumab w postaci dożylniej w porównaniu z głównymi komparatorami: fingolimodem (badanie RCT REVEAL) i kładrybiną (badanie kohortowe Kalincik 2017, badanie retrospektywne Signori 2020) w populacji zbliżonej do wnioskowanej (m.in. brak w badaniach**

Dodatkowo zamieszczono wyniki zaktualizowanej przez wnioskodawcę meta-analizy sieciowej Samjoo 2020, gdzie również jako interwencję stosowano natalizumab w postaci dożylniej.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs fingolimod (RCT)

Wyniki badania RCT REVEAL - Butzkueven 2017 wskazują, że stosowanie natalizumabu i.v. w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiązała się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - niższą skumulowaną liczbą nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 12., 16., 20. i 24. tyg. badania, redukcja odpowiednio o 70%, 71%, 72% i 72%;
 - niższym skumulowanym prawdopodobieństwem wystąpienia ≥ 2 (HR=0,25 [95%CI: 0,09; 0,68], $p=0,007$) i ≥ 3 (HR=0,24 [95%CI: 0,08; 0,77], $p=0,016$) nowych zmian GD+;
 - niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w czasie badania HR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,64], $p=0,017$;
 - niższym ARR w czasie badania, HR=0,09 [0,01; 0,72], $p=0,023$;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$), w zakresie:
 - skumulowanej liczby nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 4. i 8. tyg. badania;
 - skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia ≥ 1 nowej zmiany GD+;
 - ryzyka wystąpienia nowych zmian GD+ czy nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
 - objętości zmian GD+ czy nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24. tyg. badania;
 - ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

ARR przed leczeniem w grupach leczonych natalizumabem i fingolimodem wynosił odpowiednio 1,91 i 1,87. ARR podczas leczenia w grupie stosującej natalizumab uległ 99% redukcji a w grupie stosującej fingolimod – 89% redukcji względem wartości wyjściowej.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna natalizumabu w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu – kolorem zielonym oznaczono wyniki istotne statystycznie na korzyść natalizumabu

Punkt końcowy		Grupa badana natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	HR [95% CI]*/redukcja*/RR [95% CI]^	Wartość p*
Średnia skumulowana liczba nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan (SE)	4 tydzień	0,62	1,69	Redukcja: 63%	0,353
	8 tydzień	0,64	1,96	Redukcja: 67%	0,142
	12 tydzień	0,68	2,27	Redukcja: 70%	0,030
	16 tydzień	0,70	2,44	Redukcja: 71%	0,014
	20 tydzień	0,72	2,53	Redukcja: 72%	0,010
	24 tydzień	0,72	2,60	Redukcja: 72%	0,008
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian GD+ w czasie badania, %	≥1	40,48%	57,99%	HR=0,60 [0,31; 1,16]	0,126
	≥2	11,54%	48,48%	HR=0,25 [0,09; 0,68]	0,007
	≥3	10,02%	41,38%	HR=0,24 [0,08; 0,77]	0,016
Pacjenci z nowymi zmianami GD+, n/N (%) **		16/47 (34,0%)	24/45 (53,3%)	RR=0,64 [0,39; 1,02]	0,062
Zmiana objętości zmian GD+ w sekwencji T1 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową, średnia (SD) **		0,5 (31,2)	1,8 (19,7)	-	0,532
Pacjenci w nowymi/nowo powiększonymi zmianami T2 w 24 tygodniu, n/N (%) **		6/15 (40,0%)	10/16 (62,5%)	RR=0,64 [0,30; 1,28]	0,21
Liczba nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w przeliczeniu na pacjenta, średnia (SD) **		1,3 (2,5)	1,9 (2,2)	-	0,263
Zmiana objętości zmian w sekwencji T2 w 24 tygodniu, w porównaniu z wartością wyjściową**, średnia (SD)		0,1 (4,4)	3,3 (5,0)	-	0,053
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w czasie badania \$, %		1,9%	22,3%	HR=0,08 [0,01; 0,64]	0,017
ARR w czasie badania [95% CI]		0,02 [0,00; 0,13]	0,20 [0,11; 0,37]	HR=0,09 [0,01; 0,72] &	0,023

* wartości podane w referencji. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji. ** w odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były wyniki MRI w 24 tygodniu badania. \$ Na podstawie modelu Cox'a skorygowanego o liczbę rzutów w ciągu roku przed punktem wyjściowym, wieku, wyjściowego wyniku w skali EDSS i czasu od pierwszego objawu choroby. & Wskazana wartość to współczynnik częstości oparty na ujemnym dwumianowym modelu ARR z leczeniem jako skutkiem, skorygowanym o liczbę rzutów w roku przed punktem wyjściowym, czasu od pierwszego objawu choroby, wyjściowego wyniku w skali EDSS i wyjściowego wieku.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs kladrybina (badania nierandomizowane)

Badanie kohortowe Kalincik 2017

Spośród pacjentów leczonych kladrybiną i natalizumabem >85% miało RRMS, 0,1-0,2 rzutu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (większość stosowała interferon/octan glatirameru).

Tabela 15. Porównanie skuteczności kladrybiny i natalizumabu i.v. (Kalincik 2017).

Punkt końcowy	Kladrybina, N=26	Natalizumab, N=174	HR [95% CI]*	Wartość p*
Pacjenci wolni od rzutów choroby	-	-	1,8 [1,08; 2,97]	0,042
Pacjenci wolni od rzutów choroby po 1 roku	80%	81%	-	-
Prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności	-	-	2,5 [1,2; 5,6]	0,021
Prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności	-	-	4 [1,8; 9,2]	0,00099

*wartość podana w referencji

Wykazano, że stosowanie kladrybiny w porównaniu do natalizumabu i.v. wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- wyższym ryzykiem wystąpienia rzutu, HR=1,8 [95%CI: 1,08; 2,97], $p=0,042$;
- wyższym ryzykiem progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, HR=2,5 [95%CI: 1,2; 5,6], $p=0,021$;
- wyższym prawdopodobieństwem poprawy niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, HR=4 [95%CI: 1,8; 9,2], $p=0,00099$.

Wyniki analiz wrażliwości (w tym bez uwzględnienia minimalnego wymaganego okresu obserwacji, czy z dokładnym dopasowaniem pod względem postaci choroby) były spójne z wynikami analizy podstawowej.

Badanie retrospektywne Signori 2020

Ogółem pacjenci leczeni kladrybiną i natalizumabem nie byli wcześniej leczeni DMT, a po dopasowaniu mieli średnio około 1,4 rzutu w poprzedzającym roku.

Tabela 16. Porównanie skuteczności kladrybiny i natalizumabu i.v. (Signori 2020).

Punkt końcowy	Kladrybina	Natalizumab	HR/współczynnik ARR [95% CI]*	Wartość p*
Dane dla obu dawek kladrybiny (3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) łącznie				
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	0,128 [0,104; 0,512]	0,060 [0,026; 0,094]	ARR=2,13 [1,17; 3,88]	0,014
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	0,128 [0,104; 10,52]	0,056 [0,023; 0,089]	ARR=2,28 [1,23; 4,24]	0,009
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,20 [0,59; 4,42]	0,61
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	HR=1,51 [0,69; 3,33]	0,31
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	ARR=1,63 [0,67; 3,99]	0,28
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	ARR=1,40 [0,64; 3,49]	0,36
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,11 [0,26; 4,73]	0,89
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	HR=0,57 [0,19; 1,72]	0,32
Dane dla dawki kladrybiny 3,5 mg/kg [refundowanej w Polsce]				
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	ARR=2,28 [1,22; 4,27]	0,009
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	ARR=2,55 [1,34; 4,86]	0,004
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=1,09 [0,51; 2,31]	0,83
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	HR=1,40 [0,61; 3,22]	0,43
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	Współczynnik k ARR=1,57 [0,63; 3,95]	0,34
Roczny wskaźnik rzutów [ARR] w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	Współczynnik k ARR=1,48 [0,61; 3,60]	0,38
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne, 95% CI	-	-	HR=0,82 [0,16; 4,16]	0,81
Progresja niepełnosprawności potwierdzona po 24 tygodniach w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą – IPW – zmienne kliniczne+zmienne MRI, 95% CI [^]	-	-	HR=0,46 [0,12; 1,70]	0,24

Punkt końcowy	Kladrybina	Natalizumab	HR/współczynnik ARR [95% CI]*	Wartość p*
*wartość podana w referencji. IPW - odwrotne ważenie prawdopodobieństwa (ang. inverse probability weighting); MRI – magnetyczny rezonans jądrowy. ^wykorzystanie danych dotyczących wyjściowej aktywności choroby w badaniu MRI.				

Wykazano, że stosowanie kladrybiny (zarówno w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie w dawce 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) w porównaniu do natalizumabu wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR dla obu dawek kladrybiny łącznie, przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych wyniósł 2,13 [95%CI: 1,17; 3,88], $p=0,014$, a przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych i zmiennych MRI 2,28 [95%CI: 1,23; 4,24], $p=0,009$; ARR dla dawki kladrybiny 3,5 mg/kg, przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych wyniósł 2,28 [95%CI: 1,22; 4,27], $p=0,009$, a przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych i zmiennych MRI 2,55 [95%CI: 1,34; 4,86], $p=0,004$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy kladrybiną (w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie dawką 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) a natalizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (w tym w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą) jak również rocznym wskaźniku rzutów w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

Przedmiotowa meta-analiza sieciowa nie zawiera wyników odnoszących się do wnioskowanej postaci natalizumabu, tj. postaci podskórnej. Do meta-analizy włączono jedno badanie dla natalizumabu – AFFIRM, ale stosowano tam postać dożylną natalizumabu.

Wyniki aktualizacji są spójne z wynikami zaktualizowanego przeglądu systematycznego Samjoo 2023, który został zidentyfikowany podczas modyfikacji i aktualizacji Analizy klinicznej, przeprowadzonej po dacie uzgodnienia ostatecznej wersji wnioskowanego programu lekowego i wskazania dla natalizumabu S.C.

- [redacted]

[Redacted text]

Tabela 18.

Lek	Wartość p	SUCRA
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs fingolimod (RCT)

Tabela 21. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu i.v. w bezpośrednim porównaniu do fingolimodu; n (%) – zdarzenia niepożądane odnotowane u $\geq 5\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Natalizumab N=54	Grupa kontrolna Fingolimod N=54	RR/ OR _{Peto} [95% CI]*	Wartość p*
Przerwania udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn [głównie z powodu zakończenia badania decyzją sponsora]	53 (98,1%)	51 (94,4%)	1,04 [0,95; 1,16]	>0,05
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	23 (42,6%)	32 (59,3%)	0,72 [0,49; 1,04]	>0,05
Ból głowy	6 (11,1%)	4 (7,4%)	1,50 [0,48; 4,75]	>0,05
Rzut choroby	1 (1,9%)	8 (14,8%)	0,13 [0,02; 0,73]	<0,05 NNT=8 [4; 33]
Hipoestezja	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Migrena	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (1,9%)	5 (9,3%)	0,20 [0,03; 1,24]	>0,05
Infekcja dróg moczowych	2 (3,7%)	3 (5,6%)	0,68 [0,14; 3,22]	>0,05
Obniżenie liczby limfocytów	0 (0%)	5 (9,3%)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,75]	<0,05 NNT=11 [6; 45]
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	3 (5,6%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05
Lęk	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,33 [0,04; 2,25]	>0,05
Zmęczenie	3 (5,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,68 [0,78; 75,39]	>0,05
Ból jamy ustnej i gardła	3 (5,6%)	1 (1,9%)	3,00 [0,44; 20,62]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0%)	2 (3,7%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Ciężka migrena z aurą	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,33 [0,04; 2,25]	>0,05
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Wysypka w miejscu infuzji	1 (1,9%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05
Ból głowy	0 (0%)	1 (1,9%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,81]	>0,05

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a fingolimodem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- bólu głowy;

- hipestezji;
- migreny;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej;
- lęku;
- zmęczenia;
- bólu jamy ustnej i gardła;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, migreny z aurą;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wysypki w miejscu infuzji, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, bólu głowy;
- przerwania udziału w badaniu z dowolnej przyczyny.

Wykazano natomiast, że stosowania natalizumabu i.v. w porównaniu z fingolimodem wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby (RR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,73]; p<0,05; NNT=8) i wzrostu poziomu limfocytów (Peto OR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,75], p<0,05; NNT=11,), w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i.v. i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs kladrybina (badania nierandomizowane)

W badaniach Kalincik 2017 i Signori 2020 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa, dlatego poniżej zamieszczono zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem kladrybiny, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych włączonych do AKL wnioskodawcy

Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania natalizumabu i.v. w porównaniu pośrednim do kladrybiny w oparciu o meta-analizy sieciowe.

Porównanie	Źródło	Wynik [95% CI/ CrI]	Wartość p	
Ciężkie zdarzenia/ działania niepożądane				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg	Chen i wsp. 2022	RR=0,55 [0,30; 1,01]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022 #	OR=1,79 [0,98; 3,30]	>0,05
		Lucchetta 2019	RR=0,627 [0,366; 1,065]	>0,05
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg	Chen i wsp. 2022	RR=0,74 [0,18; 3,08]	>0,05
		Śladowska i wsp. 2022#	OR=1,06 [0,29; 3,86]	>0,05
		Lucchetta 2018	RR=0,93 [0,36; 3,40]	>0,05
		Lucchetta 2019#	RR=0,928 [0,355; 2,353]	>0,05
		Liu i wsp. 2021	1,35 [0,2; 9,22]	>0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia/ działania niepożądane				
Natalizumab, 300 mg, q4w	Kladrybina w dawce 3,5 mg/kg	Śladowska i wsp. 2022#	OR=1,98 [0,93; 4,19]	>0,05
		Lucchetta 2019	RR=0,903 [0,458; 1,800]	>0,05

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; RR (ang. *risk ratio*) - współczynnik ryzyka, RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; HR – hazard względny; 95% CI – przedział ufności; 95% CrI – przedział wiarygodności; q4w (ang. *once every 4 weeks*) raz co cztery tygodnie; q2w (ang. *once every 2 weeks*) raz co dwa 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; tid (ang. *3 times a day*) trzy razy na dobę; bid (ang. *twice daily*) dwa razy na dobę; ow (ang. *once weekly*) raz w tygodniu; MTC (ang. *mixed-treatment comparison*) – meta-analiza sieciowa. # - dla porównania: komparator vs natalizumab.

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem i.v. i kladrybiną pod względem częstotliwości występowania: ciężkich zdarzeń/działania niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych oraz jakiegokolwiek zdarzeń/działania niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca włączył do swojej analizy również badanie NEXT-MS (N=382), jednak z uwagi na brak w badaniu porównania ze zdefiniowanymi komparatorami, należy je uznać za badanie nie spełniające kryterium włączenia dotyczące komparatora. Niemniej jednak, z uwagi na cel badania, zdecydowano się zamieścić jego wyniki w niniejszym rozdziale.

Celem badania była ocena pacjentów z RRMS, którzy zmieniali leczenie natalizumabem z postaci dożylniej (i.v.) na postać podskórną (s.c.).

Do grudnia 2022 r. 15 uczestników przeszło na natalizumab s.c. Głównym powodem zmian postaci leku na podskórną, był trudny dostęp do żył.

Stężenia leku natalizumabu po podaniu podskórnym były średnio o 55% niższe w porównaniu z podaniem dożylnym (Exp (oszacowanie) 0,45 [95%CI: 0,39 - 0,53], $p < 0,001$), co doprowadziło do bardzo niskich najniższych stężeń leku u trzech pacjentów w przypadku wydłużonych przerw w leczeniu. Podczas leczenia dożylnego lub podskórnego nie wykryto żadnych przeciwciał skierowanych przeciwko natalizumabowi. Żaden z uczestników leczonych natalizumabem s.c. nie wykazał aktywności choroby.

Autorzy badani wywnioskowali, że minimalne stężenia leku natalizumabu mogą się zmniejszyć po zmianie natalizumabu podawanego dożylnie na podawanie s.c. Autorzy zalecają monitorowanie najniższych stężeń leku u pacjentów z niskim stężeniem natalizumabu podczas leczenia dożylnego, pacjentów z wyższym wskaźnikiem BMI lub pacjentów, u których zastosowano wydłużone przerwy w leczeniu, którzy przestawiają się na podawanie natalizumabu podskórnym.

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

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią) (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL).

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

Najważniejsze ostrzeżenia

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.

U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznany (patrz punkt 5.1 ChPL). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na ten temat, patrz: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri (Informacje dla lekarza).

Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.

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. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

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 (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującym przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).

PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.

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

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.

Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.

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

PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL).

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. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.

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

Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.8 ChPL).

Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości.

Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri, są ograniczone (patrz punkt 5.1 ChPL).

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL).

W badaniach klinicznych III fazy, dotyczących stosowania natalizumabu w infuzji dożylnej w stwardnieniu rozsianym, leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML.

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy, patrz: Przesiewowe badania MRI w kierunku PML).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności (patrz punkt 4.3 ChPL).

Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.

Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem (patrz punkt 5.1).

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczkę lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.

Małopłytkowość

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

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem

natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).

Na dzień 21.08.2023 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri. Postać podskórna natalizumabu nie jest zarejestrowana w FDA.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki zaktualizowanej meta-analzy sieciowej Samjoo 2020 zamieszczono w rozdziale 4.2.1.1. niniejszej AWA. Opis i wyniki pozostałych opracowań wtórnych zamieszczono w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że zarówno meta-analiza Samjoo 2020 jak i inne przeglądy włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczyły natalizumabu podawanego dożylnie, a więc innej postaci niż wnioskowana, tj. podskórna.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tysabri, preparatu zawierającego substancję czynną natalizumab, w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (dalej jako Tysabri SC), w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS)

, w ramach drugiej linii leczenia u chorych, którzy spełniają kryteria programu lekowego B.29: Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Tysabri SC (TYS_SC) uznano :

- jako komparatory główne:
 - fingolimid (FIN, Gilenya/Gaxenim);
 - kładrybina (CLA, Mavenclad).
- Jako komparatory dodatkowe – inne leki niedożyłne stosowane w programie lekowym B.29:
 - Interferon beta-1a podawany domięśniowo (INF30, Avonex);
 - Interferon beta-1a podawany podskórnie (INF44, Rebif 44);
 - interferon beta-1b (INF1b, Betaferon);
 - peginterferon beta-1a (PEG, Plegridy);
 - octan glatirameru (GA, Copaxone / Remurel);
 - fumaran dimetylu (DMF, Tecfidera);
 - teryflunomid (TER, Aubagio);
 - ofatumumab (OFA, Kesimpta);
 - ponesimod (PON, Ponvory);
 - ozanimod (OZA, Zeposia).

Ograniczenia doboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + świadczeniobiorca (wspólna).
- społecznej.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 50-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 30-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W modelu długość cyklu wynosi jeden rok, uwzględniono korektę połowy cyklu.

Ograniczenia dotyczące założeń i struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, płci, stanu choroby w skali EDSS, dla celów analizy podstawowej, przyjęto na podstawie założeń oryginalnego modelu, tj. zgodnie z badaniem SELECT. Dane dla celów analizy wrażliwości przyjęto na podstawie:

- innych badań sponsorowanych przez Biogen:
 - DECIDE – ITT I SOT;
 - AFFIRM – ITT;
 - SENTINEL – SOT;
 - ADVANCE;
 - CONFIRM I DEFINE (zbieżna charakterystyka wyjściowa populacji).
- Danych z badania kwestionariuszowego UK MS Survey (Orme 2007)

Wartości przyjęte dla celów analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.5.2.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 23. Dane wejściowe do modelu – charakterystyka pacjentów (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa
Wiek pacjentów	
Odsetek kobiet	
EDSS 0	
EDSS 1	
EDSS 2	
EDSS 3	
EDSS 4	
EDSS 5	

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Naturalny przebieg choroby

Macierz przejść między stanami niepełnosprawności w skali EDSS dla postaci RRMS opracowano na podstawie:

- danych indywidualnych pacjentów (IPD) z badania SELECT (Gold 2013);
- rejestru chorych z MS - British Columbia (Palace 2014) – dane chorych powyżej 28 r.ż.

Powyższe dane były dodatkowo modyfikowane – szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5.2.3.1. AE wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości testowano szereg alternatywnych źródeł informacji: badania DECIDE (Kappos 2015, Krueger 2016), AFFIRM (Polman 2006), CONFIRM (Fox 2012), DEFINE (Gold 2013), ADVANCE (Calabresi 2014) – łączone lub nie z danymi rejestrów British Columbia oraz London Ontario (Weinschenker 1989).

W poniższej tabeli zestawiono macierze przejść uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 24. Macierze rocznego prawdopodobieństwa przejścia w ramach stanów zdrowia zastosowane w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

W tabeli pominięto stan EDSS10 (zgon z powodu MS). W macierzach dodatkowo wyróżniono prawdopodobieństwo braku zmiany.

EDSS roku x (↓)	w roku x+1 (→)									
	0	1 - 1.5	2 - 2.5	3 - 3.5	4 - 4.5	5 - 5.5	6 - 6.5	7 - 7.5	8 - 8.5	9 - 9.5
RRMS										
0	0,7561	0,1512	0,0907	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000
1 - 1.5	0,1103	0,5359	0,2995	0,0315	0,0000	0,0158	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000
2 - 2.5	0,0252	0,1197	0,7337	0,0850	0,0126	0,0000	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000
3 - 3.5	0,0186	0,0186	0,2049	0,5092	0,0807	0,0373	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003
4 - 4.5	0,0000	0,0049	0,0539	0,1421	0,5195	0,0784	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006
5 - 5.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0546	0,1364	0,4773	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010
6 - 6.5	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042
7 - 7.5	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156
8 - 8.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
9 - 9.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183
SPMS										
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1 - 1.5	0,0000	0,7692	0,1538	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
2 - 2.5	0,0000	0,0000	0,6357	0,2713	0,0620	0,0233	0,0078	0,0000	0,0000	0,0000
3 - 3.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,6291	0,2527	0,0769	0,0330	0,0027	0,0055	0,0000
4 - 4.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4854	0,3504	0,1387	0,0073	0,0182	0,0000
5 - 5.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6325	0,3173	0,0221	0,0261	0,0020
6 - 6.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7631	0,1903	0,0446	0,0020
7 - 7.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8046	0,1891	0,0062
8 - 8.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9258	0,0742
9 - 9.5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu choroby RRMS do SPMS oraz macierz przejść między stanami niepełnosprawności w skali EDSS dla postaci SPMS określono na podstawie rejestru chorych z MS – London Ontario.

Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby określono z uwzględnieniem publikacji Patzold 1982 oraz danych z badania UK MS Survey (Orme 2007).

Zestawienie ww. prawdopodobieństw przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie prawdopodobieństw przejścia z RRMS do SPMS oraz rzutu choroby (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	0	1 - 1.5	2 - 2.5	3 - 3.5	4 - 4.5	5 - 5.5	6 - 6.5	7 - 7.5	8 - 8.5	9 - 9.5
Konwersja RRMS -> SPMS	0,0000	0,0030	0,0321	0,1166	0,2104	0,2987	0,2372	0,2535	0,1525	1
Rzut – RRMS										
Rzut - SPMS										

Ograniczenia związane z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Wyniki skuteczności dla porównania TYS_SC względem komparatorów przedstawiono na podstawie metaanaliz uwzględnionych w AKL wnioskodawcy w pełnych populacjach badań klinicznych (ITT):

- w zakresie częstości rzutów choroby – metaanaliza Chen 2022;
- w zakresie wpływu interwencji na czas do progresji choroby – metaanaliza Centrum HTA (AKL wnioskodawcy).

W przypadku oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych wykorzystano badania kliniczne dla interwencji i komparatorów.

Ryzyko wystąpienia PLM określono z uwzględnieniem publikacji Ho 2017, Schwab 2016 oraz Dong-Si 2014

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii przedstawiono w rozdziałach 3.6.1., 3.6.2. AE wnioskodawcy oraz w rozdziale 4.2. niniejszej AWA.

Ograniczenia związane z danymi o skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Śmiertelność

W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji generalnej (na podstawie tablic trwania życia), które skorygowano o:

- ryzyko związane ze stanem zdrowia określonym w skali EDSS (analiza podstawowa);
- ryzyko związane ze stwardnieniem rozsianym (analiza wrażliwości).

Szczegółowe oszacowania przedstawiono w AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z danymi o śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CUA/CEA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji
- koszt technologii opcjonalnych;
- koszty podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania terapii;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki wspomagającej (koszty pośrednie).

W ramach oszacowań uwzględniono *adherence* na poziomie 100% (pełne stosowanie się pacjenta do zaleceń).

Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Tysabri SC pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach uwzględnionych w oszacowaniach.

Tabela 26. Zestawienie cen produktu Tysabrii SC (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Opakowanie	CZN	UCZ	CHB	Koszt roczny
Cena	300 mg				
Cena	1 ampułko-strzykawka				

* ceny przeliczone z wartości CHB

Koszt technologii opcjonalnych

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono roczny koszt substancji czynnych stosowanych jako komparatory względem technologii wnioskowanej określony z uwzględnieniem danych sprawozdawczych NFZ za rok 2022 (dane dla fingolimodu z marca 2023 r.). Oszacowanie kosztu stosowania kladrybiny (Mavenclad), ze względu na schemat terapeutyczny, przeprowadzono osobno.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt za opakowanie (ok. miesiąc terapii) oraz oszacowanie rocznego kosztu terapii z zastosowaniem komparatorów w podziale na rok pierwszy i kolejne lata.

Tabela 27. Zestawienie kosztu technologii alternatywnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Koszt za opakowanie	Koszt roczny – rok 1.	Koszt roczny – kolejne lata
Komparatory główne	Fingolimod	2 814,51 zł	36 714,27 zł	36 714,27 zł
	Kladrybina (TYLKO 2 LATA)	7 310,96 zł	92 732,21 zł	92 732,21 zł
Komparatory dodatkowe	Teryflunomid	1 763,55 zł	23 004,87 zł	23 004,87 zł
	Peginterferon beta-1a	1 901,00 zł	24 797,87 zł	24 797,87 zł
	Interferon beta-1a-IM	1 852,45 zł	24 164,54 zł	24 164,54 zł

	Interferon beta-1b	2 052,55 zł	28 401,58 zł	28 401,58 zł
	Fumaran dimetylu*	1 939,32 zł	24 934,13 zł	25 297,76 zł
	Octan glatirameru	470,79 zł	6 141,24 zł	6 141,24 zł
	Interferon beta-1a-SC	2 177,26 zł	28 401,58 zł	28 401,58 zł
	Ozanimod	455,12 zł** / 1 820,49 zł	23 406,31 zł	23 747,65 zł
	Ponesimod	252,31 zł** / 1 702,37 zł	21 481,74 zł	22 206,77 zł
	Ofatumumab***	1 945,01 zł	29 175,20 zł	23 340,16 zł
* uwzględniono w pierwszym tygodniu dawkę 120 mg (połowa standardowej).				
** koszt za opakowanie w okresie rozpoczęcia terapii (pierwszy tydzień [ozanimod] lub 2 tygodnie [ponesimod])				
*** uwzględniono dodatkową dawkę w pierwszym miesiącu				

Koszt podania

Koszt podania określono uwzględniając świadczenie 5.08.07.0000004 - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (160/2022/DGL) o wartości punktowej 108,12. Założono, że każdy pacjent będzie otrzymywał ilość leku wystarczającą na pokrycie zapotrzebowania na ok. miesiąc, tj. przyjęto brak możliwości wydania leku na okres np. 3 miesięcy w przypadku leków stosowanych samodzielnie przez pacjenta.

Szczegółowe informacje o koszcie podania leków przedstawiono w rozdziale 3.7.2.3. AE wnioskodawcy.

Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia określono uwzględniając istniejący produkt sprawozdawczy 5.08.08.0000036 (*Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego*) o wartości ryczałtu 1 671,00 zł.

Koszt leczenia rzutu choroby

W ramach analizy podstawowej koszt leczenia rzutu choroby określono poprzez indeksację danych o koszcie leczenia rzutu pochodzącą z publikacji Selmaj 2017 (dane aktualne na rok 2015) do wartości aktualnych na rok 2023 (poprzez wskaźnik skumulowanej inflacji w sektorze Zdrowie).

W analizie wrażliwości uwzględniono koszt hospitalizacji zgodnie z kodem JGP: A36 – Choroby demielinizacyjne, stosowanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/dzień przez 5 dni (1 dzień ambulatoryjnie) oraz suplementację famotydyną (brak wpływu na koszt NFZ). Dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym 58% chorych korzystało z hospitalizacji (świadczenie JGP: A36), pozostali natomiast korzystali ze specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej (kod 5.30.00.0000011 - W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 28. Zestawienie kosztów leczenia rzutu choroby (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Perspektywa NFZ*	Perspektywa społeczna
Analiza podstawowa	2 734,67 zł	4 797,66 zł
Analiza wrażliwości 1	3 961,92 zł	3 961,92 zł
Analiza wrażliwości 2	2 280,48 zł	2 280,48 zł
*pominięto perspektywę wspólną ze względu na marginalny wpływ na wnioskowanie (15,01 zł).		

Koszt zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy przyjęto następujące założenia dotyczące kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych:

- uwzględniono koszty z perspektywy NFZ i świadczeniobiorcy;
- w przypadku możliwości leczenia zdarzeń w warunkach POZ przyjęto finansowanie terapii w ramach stawki kapitałowej (brak dodatkowego kosztu systemowego);
- w przypadku konieczności stosowania leków z grupy OTC przyjęto brak dodatkowego kosztu argumentując, iż pacjent może korzystać wielokrotnie z jednego opakowania leku OTC;
- definicja poważnego działania niepożądanego – zdarzenie wymagające hospitalizacji lub wydłużające pobyt w szpitalu, tylko w przypadku gdy wskazana jednostka chorobowa może być głównym lub niezależnym powodem hospitalizacji;
- każde działanie niepożądane oceniano niezależnie.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.7.3. AE oraz w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Koszt opieki wspomagającej (koszty pośrednie)

Celem określenia kosztu opieki wspomagającej oraz pośrednich kosztów związanych ze stwardnieniem rozsianym uwzględniono publikacje Selmaj 2017, Orlewska 2005 oraz Szmurło 2014 oraz inne publikacje

korzystające z ww. źródeł danych. Dane źródłowe indeksowano do wartości aktualnych na rok 2023 (poprzez skumulowany wskaźnik inflacji CPI) lub poprzez zastosowanie aktualnych wartości punktowych.

Założenia oraz oszacowania kosztów pośrednich, w zależności od perspektywy analizy, przedstawiono w rozdziale 3.7.4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach modelowania określono wartości użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utilities*):

- poszczególnych stanów zdrowia w skali EDSS (dla postaci RRMS oraz SPMS);
- stanu w trakcie rzutu choroby;
- zmiany związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- użyteczności raportowanej przez opiekunów osób chorych (w ramach perspektywy społecznej).

Użyteczności stanów zdrowia przypisana do oceny w skali EDSS oraz związana z rzutem choroby

W ramach analizy podstawowej zastosowano dane pozyskane w ramach badania DECIDE, które uzupełniono o informacje pochodzące z badania kwestionariuszowego UK MS (Orme 2007). W poniższej tabeli przedstawiono wartości uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 29. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia dla stanów RRMS i SPMS z uwzględnieniem rzutu choroby (AE wnioskodawcy)

EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem
0	0,9100	0,8650	0,8390	0,7940
1 - 1.5	0,8500	0,8050	0,7790	0,7340
2 - 2.5	0,8200	0,7750	0,7490	0,7040
3 - 3.5	0,7000	0,6550	0,6290	0,5840
4 - 4.5	0,6400	0,5950	0,5690	0,5240
5 - 5.5	0,5900	0,5450	0,5190	0,4740
6 - 6.5	0,5320	0,4870	0,4610	0,4160
7 - 7.5	0,3690	0,3240	0,2980	0,2530
8 - 8.5	0,0230	-0,0220	-0,0480	-0,0930
9 - 9.5	-0,1230	-0,1680	-0,1940	-0,2390

Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W celu uwzględnienia w modelu HSU związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wnioskodawca uwzględnił dane pochodzące z opublikowanych źródeł, a także przyjęło założenia dotyczące wartości w przypadku nieodnalezienia danych literaturowych. Czas trwania epizodu wpływającego na stan zdrowia założono z uwzględnieniem podziału na stan łagodny i ciężki.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 30. Zestawienie korekt HSU ze względu na zdarzenia niepożądane i ich nasilenie (AE wnioskodawcy)

Epizod	Czas trwania (w dniach)*		Korekta użyteczności stanu zdrowia		
	Łagodny	Ciężki	Łagodny	Ciężki	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Założenie wnioskodawcy

Użyteczności stanów zdrowia raportowane przez opiekunów osób chorych

W ramach perspektywy społecznej analizy uwzględniono informacje dotyczące jakości życia opiekunów osób chorych na stwardnienie rozsiane na podstawie publikacji Gani 2008, które dotyczyły spadku użyteczności opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimer'a, ważone dla poszczególnych stopni niesprawności w skali EDSS przy użyciu liczby godzin nieodpłatnej opieki określonej w badaniu UK MS Survey 2005. Przyjęto tożsamy spadek użyteczności dla RRMS i SPMS.

Tabela 31. Zmiana użyteczności stanów zdrowia dla opiekuna względem stanu EDSS pacjenta (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	0*	1 - 1.5	2 - 2.5	3 - 3.5	4 - 4.5	5 - 5.5	6 - 6.5	7 - 7.5	8 - 8.5	9 - 9.5
Δ HSU	0	-0,0014	-0,0032	-0,0091	-0,009	-0,0199	-0,0272	-0,0534	-0,107	-0,14

* tylko w przypadku postaci RRMS

Szczegółowe informacje dotyczące HSU uwzględnionych w modelu oraz wartości zastosowane w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.6.3. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w analizie weryfikacyjnej dotyczą porównań parami – ze względu na zróżnicowanie technologii w ocenie Agencji uśrednienie wyników do „wspólnego komparatora ważonego udziałem w rynku” nie jest zasadne. W pierwszej kolejności analizowano wyniki względem przyjętych komparatorów głównych (FIN, CLA), dodatkowo przedstawiono wyniki porównań dla technologii wskazanych jako opcjonalne.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 32. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (aktualizacja wyników AE wnioskodawcy)

Miara	TYS_SC	FIN	CLA	INF30	INF44	INF-1b	PEG	GA	DMF	TER	OFA	PON	OZA
LY	17,357	17,324	17,301	17,211	17,172	17,252	17,207	17,191	17,160	17,139	17,323	17,220	17,075
ΔLY	ref.	0,0330	0,0557	0,1458	0,1847	0,1048	0,1500	0,1656	0,1969	0,2182	0,0333	0,1366	0,2822
QALY _P	7,5293	7,1814	7,1764	6,7196	6,6039	6,8994	6,7214	6,6972	6,6114	6,5093	7,2488	6,8343	6,2984
ΔQALY _P	ref.	0,3479	0,3529	0,8097	0,9254	0,6299	0,8079	0,8321	0,9179	1,0200	0,2805	0,6950	1,2310
QALY _O	-0,7827	-0,8218	-0,8183	-0,8557	-0,8711	-0,8435	-0,8571	-0,8640	-0,8733	-0,8829	-0,8138	-0,8511	-0,9113
QALY _T	6,7466	6,3596	6,3581	5,8639	5,7328	6,0559	5,8643	5,8332	5,7381	5,6264	6,4350	5,9832	5,3871
ΔQALY _T	ref.	0,3870	0,3885	0,8827	1,0138	0,6907	0,8823	0,9134	1,0084	1,1202	0,3115	0,7634	1,3595

QALY_P – QALY pacjentaQALY_O – QALY opiekunaQALY_T – QALY łącznie

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem wszystkich komparatorów w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wybrane współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz składowe koszty dla ocenianego problemu decyzyjnego z różnych perspektyw w horyzoncie analizy. Pełne zestawienie wyników przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 4.1 AE wnioskodawcy).

Tabela 33. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności w zależności od perspektywy – komparatory główne (AE wnioskodawcy)

Perspektywa	Inkrementalny koszt [zł]		Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	Współczynnik ICUR [zł/QALY]	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
Fingolimod					
NFZ			0,348		
Wspólna					
Spoleczna			0,387		
Kladrybina					
NFZ			0,353		
Wspólna					
Spoleczna			0,388		

Przedstawione wartości znajdują się [] progu opłacalności (175 926 zł), []

Tabela 34. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności – komparatory dodatkowe (AE wnioskodawcy)

Perspektywa	Inkrementalny koszt [zł]		Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	Współczynnik ICUR [zł/QALY]	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
Interferon beta-1a IM					
NFZ			0,810		
Spoleczna			0,883		
Interferon beta-1a-SC					
NFZ			0,925		
Spoleczna			1,014		
Interferon beta-1b					
NFZ			0,630		
Spoleczna			0,691		
Peginterferon beta-1a					
NFZ			0,808		
Spoleczna			0,882		
Octan glatirameru					
NFZ			0,832		
Spoleczna			0,913		
Fumaran dimetylu					
NFZ			0,918		
Spoleczna			1,008		
Teryflunomid					
NFZ			1,020		
Spoleczna			1,120		
Ofatumumab					
NFZ			0,281		
Spoleczna			0,312		
Ponesimod					
NFZ			0,695		
Spoleczna			0,763		
Ozanimod					
NFZ					
Spoleczna					

W poniższej tabeli przedstawiono składowe koszty uwzględnionych w analizie

Tabela 35. Struktura kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w horyzoncie dożywotnim – ██████████ (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	TYS_SC	FIN	CLA	INF30	INF44	INF-1b	PEG	GA	DMF	TER	OFA	PON	OZA
Koszty z perspektywy NFZ													
Substancje czynne	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Opieka wspomagająca	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podawanie i monitorowanie terapii	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leczenie rzutów choroby	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty z perspektywy pacjenta													
Opieka wspomagająca										██████	██████	██████	██████
Leczenie rzutów choroby										██████	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty z perspektywy społecznej													
Opieka wspomagająca	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzut choroby	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podsumowanie kosztów i współczynnik kosztów do wyników													
Koszt całkowity	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ACUR – perspektywa NFZ	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ACUR – perspektywa społeczna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ACUR – współczynnik średniego kosztu-użyteczności (ang. <i>average cost-utility ratio</i>)													

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z ██████████ kosztami leczenia względem aktualnie dostępnej technologii niezależnie od przyjętej perspektywy, w szczególności różnice wynikają ██████████.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto względem aktualnego progu opłacalności, tj. w warunkach braku zachodzenia okoliczności art. 13 ust. o refundacji.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie progowych cen zbytu netto oszacowane przez wnioskodawcę.

Tabela 36. Zestawienie progowych cen dla poszczególnych porównań (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto (CZN) [zł] –		Progowa cena hurtowa brutto (CHB) [zł] **	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa społeczna	Perspektywa NFZ	Perspektywa społeczna
FIN				
CLA				
INF30				
INF44				
INF-1b				
PEG				
GA				
DMF				
TER				
OFA				
PON				
OZA				

Cena progowa technologii wnioskowanej z perspektywy NFZ jest niż zaproponowana dla wszystkich wariantów, wnioskowanie zmienia się wyłącznie w przypadku porównania z ozanimodem.

W związku z brakiem badań RCT wskazującym na przewagę TYS_SC w porównaniu z przyjętymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Oszacowanie urzędowych cen progowych zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawione na str. 152 AE wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo, tj. odniesiono się do kosztu ponoszonego w horyzoncie 4-letnim, dodatkowo przedstawione ceny stanowią ceny zbytu netto (CZN) / ceny hurtowe brutto (CHB), a nie, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, urzędowe ceny zbytu (UCZ). Okres czterech lat przyjęto ze względu na opinię NICE o braku zanikania skuteczności terapii w podanym horyzoncie. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Giovannoni 2023 wskazano, że mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii DMT oraz mediana czasu do wystąpienia rzutu choroby wyniosła około 10 lat, co wskazuje na brak właściwego uzasadnienia przyjętego założenia.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ, . Oszacowania Agencji dotyczą horyzontu dożywotniego.

Tabela 37. Zestawienie wybranych progowych urzędowych cen zbytu dla analizowanej technologii zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Progowa urzędowa cena zbytu [zł]	
Typ	Perspektywa	Przeliczona z oszacowań wnioskodawcy*	Oszacowana przez Agencję**

* przeliczono z CZN
 ** wykorzystano model ogólny, w którym przyjęto brak różnic w zakresie QALY

Oszacowane progowe urzędowe ceny zbytu są niż cena wnioskowana .

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 138 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 53. AE wnioskodawcy. W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- czasu trwania i warunków zakończenia leczenia;
- współczynników częstości występowania rzutów choroby, progresji choroby wyrażonej EDSS;
- kosztów terapii oraz związanych ze stwardnieniem rozsianym;
- charakterystyka pacjentów;
- horyzontu analizy;
- użyteczności stanów zdrowia.

Wartości parametrów alternatywnych opisano w rozdziale 3.9.1 AE wnioskodawcy.

W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne (1 000) symulacje metodą Monte Carlo, w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych na podstawie dostępnego przedziału ufności (w przypadku części parametrów uwzględniono błąd standardowy 20/25%). Uwzględniono, w zależności od typu zmiennej, rozkłady:

- beta – prawdopodobieństwo konwersji RRMS do SPMS, rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia, udziału poważnych działań niepożądanych, wag użyteczności, spadku użyteczności opiekunów i parametrów użyteczności wynikającej z działań niepożądanych, ryzyka PML, prawdopodobieństwo zgonu w przypadku wystąpienia PML;
- log-normalny – skuteczność kliniczna (IRR i HR), częstość działań niepożądanych, parametry wzrostu śmiertelności w populacji chorych z SM zależny od EDSS;
- gamma – dla danych kosztowych oraz czas trwania działań niepożądanych.
- Dirichlet'a – macierz prawdopodobieństw przejść w obrębie stanu RRMS lub SPMS.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

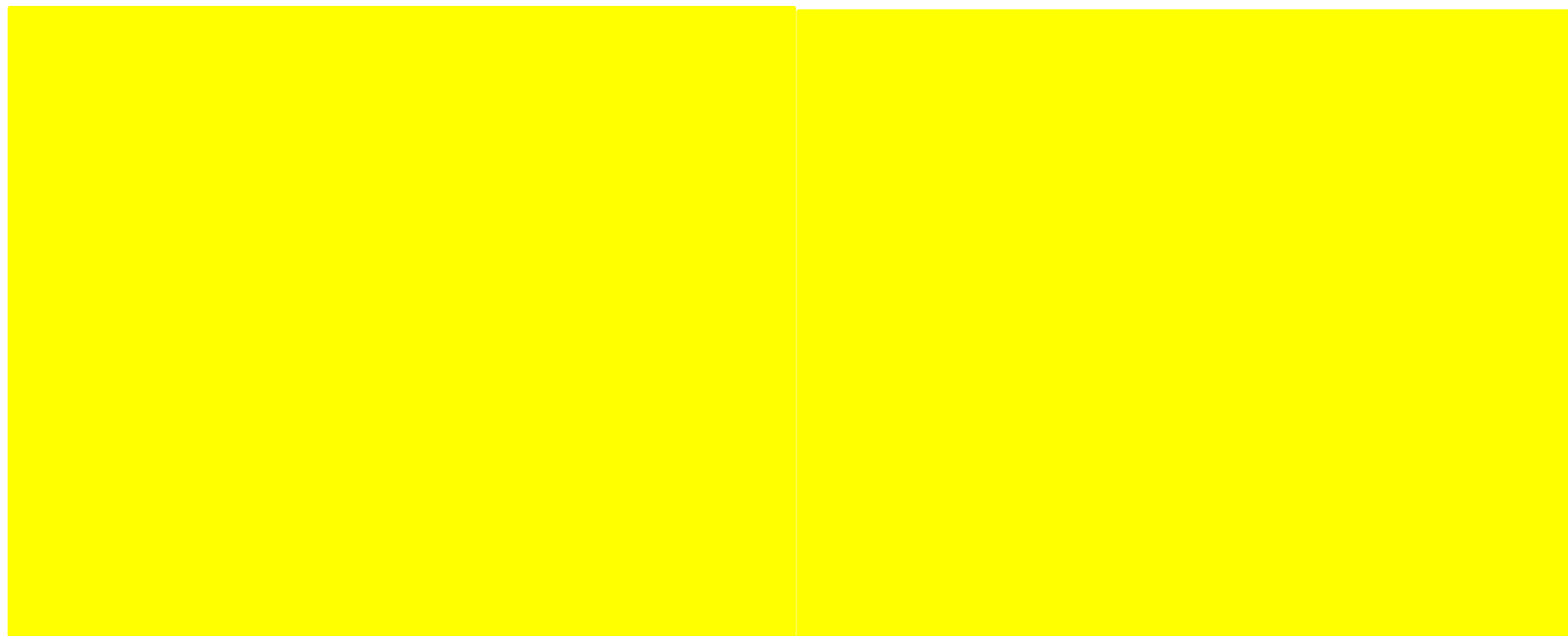
Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej ma:

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje o zmianie wnioskowania przedstawiono na str. 188-192 AE wnioskodawcy. Oszacowania wskazują, iż wyniki związane są z wysoką niestabilnością względem zmiany pojedynczego założenia.

Na rysunku poniżej przedstawiono rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości na wykresie tornado dla komparatorów głównych (CLA i FIL). Pełne dane przedstawiono w AE wnioskodawcy, w załączniku nr 2 przedstawiono rozrzut wyników DSA dla komparatorów dodatkowych..



Rysunek 2. Wykres tornado jednokierunkowej analizy wrażliwości - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)
Czerwoną linią zaznaczono aktualną wartość progu opłacalności (175 926 zł/QALY), CLA – kladrybina, FIN - fingolimod

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W poniższym podrozdziale przedstawiono wartości z perspektywy NFZ [redacted] – pełne wyniki przedstawiono w tabeli 64 (rozdział 4.2.2.) AE wnioskodawcy.

W wyniku przeprowadzonych symulacji stwierdzono, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w porównaniu ze wszystkimi ocenianymi technologiami wynosi [redacted]. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównań parami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej Tysabri SC w porównaniu z komparatorami – perspektywa NFZ, [redacted] (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej
Fingolimod	[redacted]
Kładrybina	[redacted]
INF30	[redacted]
INF44	[redacted]
INF-1b	[redacted]
PEG	[redacted]
GA	[redacted]
DMF	[redacted]
TER	[redacted]
OFA	[redacted]
PON	[redacted]
OZA	[redacted]

Na rysunku poniżej zaprezentowano w ujęciu graficznym krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*). Nie przedstawiono wyników na płaszczyźnie opłacalności.



Rysunek 3. Krzywe akceptowalności kosztów w zależności od przyjętego progu opłacalności – perspektywa NFZ [redacted] (model wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. 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?	?	W ramach analizy wskazano na populację [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Porównano się ze wszystkimi dostępnymi technologiami niedożyłnymi stosowanymi u pacjentów z RRMS.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- Najważniejszym ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego, jest problematyczne, gdyż może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Niemniej jednak z uwagi na charakter docelowej populacji pacjentów, brak możliwości zastosowania kolejnych skutecznych opcji terapeutycznych może dotyczyć znacznej części pacjentów z analizowanej populacji.
- Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. (AE wnioskodawcy – przyp. Agencji) można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W wariantcie podstawowym analizy przyjęto brak dyskontynuacji stosowania terapii u chorych osiągających EDSS wykluczający z udziału w programie lekowym (tj. powyżej 7.0). Wnioskodawca wskazał, iż głównym czynnikiem wpływającym na długość terapii jest progresja do stanu SPMS, zgon oraz wystąpienie PML. Pozostałe kryteria dyskontynuacji (wymieniono: nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, **brak skuteczności leczenia**, ciąża) określono parametrem zbiorczym pochodzącym z badań klinicznych.
- W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia PML wyłącznie w przypadku natalizumabu, choć możliwość wystąpienia takiego zdarzenia (z nieznanym prawdopodobieństwem) możliwe jest również w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, między innymi w przypadku przeciwciał anti-CD20 (ofatumumab, okrelizumab) i fingolimodu.
- Modelowanie przeprowadzono z założeniem tożsamer skuteczności terapii oraz przebiegu naturalnego choroby w przypadku chorych z klasyczną postacią RRMS jak i szybko postępującą (RES RRMS), co stanowi zasadnicze ograniczenie modelowania efektywności i kosztochłonności w horyzoncie dożywotnym dla populacji RES.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- *Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych. Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowanie większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych.*
- *Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi.*
- *Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (tylko SOT i RES lub np. tylko z RRMS) w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń.*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania SELECT (Gold 2013), która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej dla wnioskowanej populacji. W szczególności:
 - ok. 76% chorych **nie stosowało wcześniej terapii modyfikujących przebieg choroby (wnioskowana populacja to SOT, czyli chorzy wcześniej leczeni z odpowiedzią suboptymalną).**
 - większość chorych nie spełnia kryteriów populacji RES zgodnie z PL (2 rzuty w roku poprzedzającym, w publikacji wskazano średnio ok. 1,3 rzuty, tylko ok. 43% chorych miało co najmniej jedną zmianę gadolinozależną).
- Dla celów określenia ryzyka zgonu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykorzystano publikację Pokorski 1997, w której przedstawiono oszacowane ryzyko zgonu na podstawie danych z kanadyjskiego rejestru (za publikacją Sadovnick 1992) z okresu 1972-1985. Należy wskazać, że aktualność tych danych (w zakresie śmiertelności) oraz dopasowanie względem polskiej praktyki klinicznej budzi duże wątpliwości. W szczególności należy wskazać na czynniki determinujące stan chorych – ekspozycja na czynniki środowiskowe, a także na czynniki modyfikujące przebieg choroby (występowanie oraz terapia chorób/zdarzeń współistniejących), leczenie systemowe, personalizacja ścieżki terapeutycznej oraz opieka koordynowana pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (patrz - pilotaż programu KOSM). Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na założenie dotyczące trendu wzrostu ryzyka zgonu względem stanu w skali EDSS. W publikacji Pokorski 1997 nie wskazano bezpośrednio, czy wynik 444% dotyczy stanu 7 czy 7,5, natomiast w abstrakcie do publikacji Sadovnick 1992 wskazano, iż grupa „moderate” kończy się na poziomie 7.0 (*EDSS less than or equal to 7.0*), natomiast stan „severe” dotyczy pacjentów z wynikiem 7,5 i wyżej. W ramach publikacji Harding 2018 na podstawie danych z walijskiego rejestru prowadzonego od roku 1985 (dane co najmniej do roku 2015) wskazano, że standaryzowane ryzyko zgonu u pacjentów z EDSS 7-7,5 wynosi ok. 4,76, dla stanu EDSS 8-8,5 – 22,17 natomiast stanu 9-9,5 – 60,74. W publikacji wskazano, iż zbiór danych w dużej mierze odwzorowuje populację o naturalnym przebiegu choroby – DMT stosowało ok. 38% pacjentów zdiagnozowanych po 2002 r., natomiast tylko 11,7% zdiagnozowanych przed rokiem 2002.

- Dane kosztowe dotyczące perspektywy społecznej są obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, w szczególności dane pozyskane w badaniu Selmaj 2017 dotyczą ok. 1% populacji chorych na SM w Polsce, liczba pacjentów w stanach EDSS 7-9 jest bardzo ograniczona (13,1% badanej kohorty), w większości pacjenci mieli wykształcenie wyższe (istotnie różny wynik względem populacji generalnej), pochodzili głównie z ośrodków miejskich, ankiety gromadzono w grupie stowarzyszeń pacjentów, wartości pozyskano na podstawie danych ankietowych zbieranych online oraz ogólnodostępnych informacji o kosztach (ograniczenia te wskazali autorzy publikacji).
- Zasadniczym ograniczeniem jest również aktualizacja danych kosztowych, ponieważ zróżnicowanie źródeł kosztów nie pozwala ich na aktualizację bez przyjęcia założenia *ceteris paribus* w zakresie stanu technologicznego, struktury kosztów, sytuacji makroekonomicznej, w szczególności na rynku pracy, wydajności pracy lub znormalizowania wartości bazowych względem najbardziej aktualnych danych populacyjnych (choćby struktury wieku zatrudnionych).
- W modelu uwzględniono koszt podania i wydania leku w sposób nieadekwatny do praktyki klinicznej oraz warunków systemowych:
 - W przypadku kładrybiny naliczany jest koszt podania w horyzoncie dożywnym pomimo, iż leczenie stosowane jest łącznie przez 4 tygodnie w ciągu 2 lat terapii, dla których naliczony jest koszt leku (w cyklu 1. i 2., czyli adekwatnie). Koszt podania leku również jest naliczony niewłaściwie, ponieważ technologia stosowana może być samodzielnie przez pacjenta poprzez wydanie odpowiedniej ilości opakowań celem podania cyku terapii (dostępne opakowania 1, 4 oraz 6 tabletek), a nie jak uwzględniono w analizie – w ramach 12 wizyt w każdym roku (arkusz 'Koszt leczenia w programach' – komórki F58 lub G58);
 - Wnioskodawca wskazał (str. 105):

Mając na uwadze sposób podawania porównywanych leków (z reguły pacjent sam przyjmuje lek po przeszkoleniu przez personel szpitala) w opracowaniu założono, że wydanie (i/lub podanie pierwszej dawki) każdego leku doustnego, domięśniowego i podskórnego będzie wiązało się z dodatkowym kosztem ustalony na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”)

Wskazany wyżej koszt dodatkowej wizyty stwierdzono wyłącznie w przypadku fumaranu dimetylu, ozanimodu oraz ponosimodu. W ocenie Agencji koszt ten w rzeczywistości nie występuje, ponieważ przeszkolenie w zakresie stosowania leku następuje podczas realizacji pierwszej wizyty, w ramach której pacjent powinien otrzymać kompleksową informację w zakresie stosowania leku.
- Użyteczności stanów zdrowia pozyskano z badania DECIDE które uzupełniono wynikami przedstawionymi w publikacji Orme 2007:
 - w publikacjach Kappos 2015 oraz Krueger 2016 (badanie DECIDE) brak jest informacji o podstawowych wartościach EQ-5D stratyfikowanych względem EDSS – w suplementie do Kappos 2015 przedstawiono wyłącznie średnią wartość początkową EQ-5D – wartość 0,745 oraz 0,740 odpowiednio w ramieniu INF-1a_SC oraz daklizumabu;
 - Wartości przedstawione w publikacji Orme 2007 zostały zgromadzone w ramach ankiety w 2005 roku, w której współczynnik odpowiedzi wyniósł ok. 21% a populację analizowaną stanowiło 15% próby (2 048/12 968 osób), większość osób (53%) stanowili chorzy powyżej 50 r.ż., tylko 35% chorych miało RRMS (pozostali SPMS i PPMS), większość (ok. 60%) znajdowało się w stanie EDSS 4-6,5.
 - Czas trwania zdarzeń niepożądanych, w tym czas trwania SAEs, mających wpływ na oszacowania HSU został określony arbitralnie dla większości punktów końcowych.
- W ramach ograniczeń analizy nie wskazano na dynamicznie zmieniającą się sytuację gospodarczą, w szczególności nie odniesiono się do pandemii COVID-19 (WHO 2022) oraz jej wpływu na światową gospodarkę (CRS 2021) a także dostępności do substancji czynnych i braku dostępności rynkowej refundowanych leków (CABI 2021, Fischer 2023).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 210):

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji;

testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącym $p=0,05$).

W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie w predestynowanym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego.

Jak wspomniano w ograniczeniach dot. założeń dot. danych w opinii Agencji model nie powinien naliczać kosztu podania kładrybiny w okresach, gdy nie następuje podanie leku (zdyskontowana wartość nadmiernego kosztu w horyzoncie dożywnym wyniosła [redacted] zł, w tym samym czasie zdyskontowany koszt podania TYS_SC wyniósł [redacted] zł, w przedstawionych oszacowaniach pominięto dwa pierwsze cykle, w przypadku których dla kładrybiny również wskazano na wątpliwości).

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano terapię z zastosowaniem podskórnego natalizumabu.

W analizie uwzględniono dwie publikacje dotyczące natalizumabu podskórnego (obie analizy ocenione przez AOTMiT w ramach procesu refundacyjnego dla TYS_SC) oraz 6 publikacji dot. natalizumabu podawanego dożylnie (Martins 2022, Gani 2008, STA129 2008, AOTM 2012, PENTAG 2007, NCPE 2007).

Na szczególną uwagę należy wskazać analizy weryfikacyjne do wcześniejszych wniosków refundacyjnych, gdzie wykazywano obniżenie kosztów stosowania natalizumabu podskórnego względem dożylnego (analiza minimalizacji kosztów – [redacted]), a także porównywano się z technologiami o niższej skuteczności względnej (zgodnie z wynikami przedstawionej metaanalizy sieciowej). We wszystkich analizowanych materiałach do oceny wykorzystano dowody kliniczne dotyczące natalizumabu stosowanego dożylnie (wyniki badania AFFIRM).

Pozostałe porównania uwzględnione w walidacji konwergencji nie dotyczą technologii wnioskowanej.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał (rozdział 6.3. AE), że nie odnaleziono danych pozwalających na walidację wyników analizy w warunkach polskich.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016):

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją).

Odnaleziono publikację Davidescu 2022, w której wskazano, iż po średnio ok. 10 latach ok. 80% chorych stosujących natalizumab dożylny nie miało rzutu choroby. W modelu roczne prawdopodobieństwo rzutu dla TYS_SC wynosi ok. 20%, co oznacza istotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne dokonano celem weryfikacji strukturalnej oraz logicznej spójności wyników. Ze względu na ograniczony wpływ na wnioskowanie ([redacted]) oraz brak dodatkowych danych pozwalających na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań odstąpiono od przedstawiania dodatkowych obliczeń własnych Agencji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tysabri, preparatu zawierającego substancję czynną natalizumab, w postaci roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), jako komparatory uwzględniono niedożylnie stosowane:

- „w drugiej linii leczenia” modyfikującego przebieg choroby – fingolimod (Gilenya) i kładrybinę (Mavenclad);
- Jako komparatory dodatkowe – inne leki niedożylnie stosowane w programie lekowym B.29:

- Interferon beta-1a podawany domięśniowo (INF30, Avonex);
- Interferon beta-1a podawany podskórnie (INF44, Rebif 44);
- interferon beta-1b (INF1b, Betaferon);
- peginterferon beta-1a (PEG, Plegridy);
- octan glatirameru (GA, Copaxone / Remurel);
- fumaran dimetylu (DMF, Tecfidera);
- teryflunomid (TER, Aubagio);
- ofatumumab (OFA, Kesimpta);
- ponesimod (PON, Ponvory);
- ozanimod (OZA, Zeposia).

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ), wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR dla komparatorów głównych z perspektywy NFZ

wartości te znajdują się [redacted] aktualnego progu opłacalności (175 926 zł/QALY).

Zaproponowano [redacted]

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) w przypadku braku zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – poniżej przedstawiono ceny dla porównań parami:

Analitycy Agencji wskazują na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3, w związku z czym oszacowano urzędowe ceny zbytu – w porównaniu z technologią o najlepszym współczynniku CUR:

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Niska jakość danych literaturowych, w głównej mierze związanej z oceną technologii stosowanej w postaci dożyłnej.

- Konstrukcją modelu, w którym przebieg choroby modelowany wyłącznie dla jednej linii leczenia, co w horyzoncie dożywotnym może nie odpowiadać standardom klinicznym;
- Nieaktualnością założeń i struktury kosztów dotyczących zarządzania chorobą, w szczególności w zakresie obciążeń społecznych oraz standardu opieki.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii wskazują pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

Analitycy Agencji szczególną uwagę zwracają na porównanie interwencji wnioskowanej z ofatumumabem (OFA), który, zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej włączonej na etapie analizy klinicznej oraz wynikami modelowania, wykazuje zbliżoną skuteczność do komparatorów głównych, ma również podobny schemat stosowania do leku wnioskowanego. W ocenie analityków technologia ta powinna stanowić komparator w przypadku populacji SOT (lek dostępny w ramach tzw. I linii leczenia, w Opini Rady Przejrzystości AOTMiT nr 110/2022 z dnia 18.07.2022 r. wskazano na zasadność wprowadzenia zmian dla tej technologii w celu umożliwienia wyboru leku również w II linii leczenia). Zgodnie z oceną NICE z roku 2021 wskazano, że ofatumumab powinien być dostępny w podobnej populacji co okrelizumab (inne przeciwciało monoklonalne anty-CD-20), który aktualnie (program lekowy B.29 funkcjonujący od lipca 2023 r.) dostępny jest dla chorych zarówno w I jak i II (tj. zbliżonej do definicji SOT) linii leczenia. Należy również wskazać, iż zgodnie z brzmieniem aktualnego (na dzień 17.08.2023 r.) programu lekowego „pacjentom leczonym fingolimodem, **natalizumabem**, alemtuzumabem, **umożliwia się deeskalację terapii na preparaty** interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu ponesimodu, **ofatumumabu** z powodu bezpieczeństwa **lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.**”

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia. (str. 11 BIA wnioskodawcy).

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w ramach II linii leczenia (populacja SOT – ang. *suboptimally treated*) oraz chorzy z szybko rozwijającą się postacią RRMS (RES – ang. *rapidly evolving severe*) [redacted] - spełniający kryteria proponowanego brzmienia uzgodnionego programu lekowego B.29.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres od stycznia 2024 r. do końca grudnia 2025 roku.

Kluczowe założenia

Stan istniejący oraz nowy

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji leku Tysabri w postaci podskórnej (TYS_SC) ze środków publicznych.

W scenariuszu nowym przyjęto, że lek TYS_SC będzie finansowany ze środków publicznych w przypadku populacji chorych określonej wnioskiem refundacyjnym.

Aktualnie chorzy we wskazanej populacji, tj. [redacted] mogą stosować inne leki dostępne w programie lekowym B.29, w szczególności:

- fingolimod oraz kladrybinę w tabletkach – komparatory główne;
- w przypadku deeskalacji terapii – pozostałe leki niedożyłne refundowane w programie lekowym B.29, tj: interferon 1-alfa stosowany domięśniowo lub podskórnie, interferon 1-beta, pegylowany interferon 1-alfa, octan glatirameru, fumaran dimetylu, ponesimod, ozanimod, ofatumumab.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskodawca proponuje [redacted] dla preparatu Tysabri stosowanego podskórnie.

Komentarz Agencji – Należy wskazać, iż istnieje grupa limitowa dla TYS_IV - 1116.0, Natalizumab. Wnioskodawca motywuje propozycję [redacted]

Udziały w rynku

Założono, iż w nowym scenariuszu wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować TYS_SC.

W scenariuszu aktualnym przyjęto, iż 95% chorych będzie stosować [redacted] leki „II linii” (fingolimod lub kladrybinę), pozostali chorzy przejdą na leki z „I linii” leczenia (deeskalacja do leków doustnych/podskórnych).

Model wnioskodawcy

Do oceny wpływu na budżet płatnika wykorzystano globalny model decyzyjny zastosowany w analizie ekonomicznej, zmodyfikowany o skorysoty pozwalające na przeprowadzenie prognozowania wielkości populacji docelowej oraz estymację finansowego wpływu wprowadzenia zmian na budżet płatnika.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne lub alternatywne dla zmiennych mających wpływ na wyniki analizy podstawowej. Łącznie przedstawiono 140 scenariuszy analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii, koszt niepełnosprawności, leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe informacje nt. kosztów zamieszczono w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA. W obliczeniach uwzględniono niezdyskontowane przepływy roczne oszacowane w analizie ekonomicznej dla pierwszych dwóch lat terapii.

W celu określenia wielkości populacji docelowej przeprowadzono wieloetapowe oszacowania z uwzględnieniem:

- liczby populacji chorych z RRMS leczonych w PL B.29 – na podstawie danych z lat 2016-2022;
- określenia wpływu połączenia programów B.29 oraz B.46 (w uproszczeniu osobne programy dzieliły populację na „I oraz II linię” leczenia), a także wprowadzenia nowych leków do programu B.29;
- prognozy udziału natalizumabu IV wśród chorych z populacji SOT i RES – na podstawie danych z lat 2017-2022;
- określenie odsetka wykorzystania technologii wnioskowanej (TYS_SC) poprzez określenie liczby chorych [redacted] – na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę.
- wykorzystując dane ze sprawozdań i portalu NFZ, dane literaturowe, opinie eksperckie oraz założenia innych analiz ekonomicznych przedkładanych do AOTMiT.

Szczegółowe informacje o sposobie oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet - oszacowanie liczebności populacji (BIA wnioskodawcy)**

W nawiasach podano wartości minimalne-maksymalne

Populacja		Rok I	Rok II
Populacja ze wskazaniem określonym we wniosku	Wszyscy pacjenci ze stwardnieniem rozsianym*	[redacted]	[redacted]
	Pacjenci aktualnie leczeni w PL B.29	[redacted]	[redacted]
	Populacja zgodna z wnioskiem	[redacted]	[redacted]
Populacja w scenariuszu istniejącym		[redacted]	[redacted]
Populacja w scenariuszu nowym	Ogółem	[redacted]	[redacted]
	Nowych w danym roku	[redacted]	[redacted]

* w zależności od metodyki

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet - obciążenie finansowe w wariancie prawdopodobnym [w zł] (BIA wnioskodawcy)

W nawiasach podano wartości minimalne-maksymalne

Wyszczególnienie	[redacted]		[redacted]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Scenariusz istniejący				
Wydatki całkowite, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt natalizumabu				
Koszt pozostałych substancji czynnych				
Koszt realizacji programu*				
Pozostałe koszty**				
Scenariusz nowy				
Wydatki całkowite, w tym:				
Koszt natalizumabu				
Koszt pozostałych substancji czynnych				
Koszt realizacji programu*				
Pozostałe koszty**				
Wyniki inkrementalne				
Wydatki całkowite, w tym:				
Koszt natalizumabu				
Koszt pozostałych substancji czynnych				
Koszt realizacji programu*				
Pozostałe koszty**				
* podanie/wydanie leku, diagnostyka i monitorowanie terapii				
** koszty stanów zdrowia, opieki nad pacjentem, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz rzutów choroby				

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z przedstawionymi wynikami prognozowany [redacted] wydatków całkowitych płatnika publicznego związanych z finansowaniem terapii TYS_SC w populacji docelowej analizy, w przypadku:

[redacted]

Największy wpływ na wyniki oszacowań ma [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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?	TAK	Założenia prawidłowe, choć trzeba mieć na uwadze trend wzrostowy pacjentów leczonych w ramach PL B.29.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Dodatkowo dane zaktualizowano o nowsze informacje w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przedstawiono szerokie spektrum możliwych scenariuszy na podstawie danych sprawozdawczych i opinii eksperckich
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek (preparat podskórny) nie jest obecnie finansowany, więc nie figuruje w statystykach NFZ. Natomiast wnioskodawca wykorzystał pośrednio statystyki NFZ w swojej analizie jako źródło danych do szacowań dotyczących przyszłych udziałów TYS_SC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw określona we wniosku przewyższa wielkość zużycia wynikającą z modelu wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie kwalifikacji leku do grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 8 BIA wnioskodawcy):

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.
- W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Wykorzystano metodę obliczeń populacyjnych opierającą się na stałych w czasie i takich samych dla wszystkich leków średnich wartościach ryzyka wystąpienia dyskontynuacji leczenia, określonych na podstawie danych dotyczących pacjentów z Polski leczonych do 2017 roku. Od tego momentu wzrosło wykorzystanie bardziej skutecznych technologii (np. fumaran dimetylu), które prawdopodobnie przełożyły się na niższy wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia I linii (konserwatywnie przyjęto w opracowaniu średnie wskaźniki raportowane w badaniu (Kapica-Topczewska 2020 – przyp. Agencji).
- Co więcej, w opracowaniu pominięto przerwy w przyjmowaniu porównywanych leków wynikających np. ze zdarzeń niepożądanych lub leczenia rzutu choroby. Sprawilo to, że raportowane w analizie wyniki nieznacznie zawyżają dodatkowe nakłady finansowe poprzez zwiększenie zużycia wszystkich porównywanych leków.
- Na uwagę zasługują fakt, iż nie ma dostępnych danych umożliwiających przeprowadzenie oceny liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w programach lekowych z wykorzystaniem metod cechujących się mniejszymi ograniczeniami. Brakowało dokładnych danych umożliwiających bardziej precyzyjne obliczenia, dotyczące np. poszczególnych leków (...).

Ocena przeprowadzona przez Agencję

Wnioskowany lek miałby zostać włączony do aktualnego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, który obejmuje następujące leki: interferon beta-1a podawany podskórnym, interferon beta-1a podawany domięśniowo, interferon beta-1b, pegylowany interferon (peginterferon) beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab (IV), alemtuzumab, siponimod (tylko w populacji z wtórnie postępującym MS). W szczególności lek miałby trafić do grupy leków 2. oraz 3., w których aktualnie znajduje się natalizumab podawany dożylnie.

Kategoria odpłatności (bezpłatnie) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnione są kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji.

[redacted] - biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji:

Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Natomiast art. 15 ust. ustawy o refundacji wskazuje:

Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków; (...).

Ze względu na niewykazanie efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z natalizumabem (tą samą substancją czynną) podawanym dożylnie (nie przedstawiono badań udowadniających dodatkowy efekt zdrowotny) [redacted].

Uwagi dotyczące jakości danych w modelu wskazano w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Liczebność populacji docelowej, w szczególności [redacted], jest zbliżona do udziału określonego przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił 140 scenariuszy analizy wrażliwości, zakładających zmienność następujących grup parametrów:

- dla scenariuszy SA01-SA14 testowano alternatywne wartości związane z możliwością stosowania kilku leków przez jednego pacjenta, docelowy wzrost wykorzystania leków II linii na poziomie wzrostu stosowania leku lub grupy leków oraz uwzględniono alternatywne koszty komparatorów w wariantach prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.
- dla pozostałych scenariuszy (SA15-SA140) testowano alternatywne wartości parametrów wyłącznie dla scenariusza prawdopodobnego analizy. Szczegóły dotyczące założeń oraz wartości uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 2.9. BIA wnioskodawcy oraz 3.9.1. AE wnioskodawcy.

Największy wpływ na wyniki oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę [redacted]

Pozostałe scenariusze analizy miały marginalny wpływ na wartość oszacowań.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli 25 na str. 72-77 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie, SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po [redacted] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri do podawania podskórnego spowoduje:

Lek Tysabri do podawania podskórnego był poddawany ocenie Agencji w roku 2021 (pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji)⁸ oraz roku 2022 (negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji)⁹.

Należy zaznaczyć, iż w ostatnich latach program lekowy był w istotny sposób modyfikowany: wprowadzono nowe technologie do stosowania w programie, wprowadzono zmiany dotyczące klasyfikacji pacjentów oraz zmieniono kryteria włączenia i wyłączenia do/z programu, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki prognozy liczby populacji docelowej. W szczególności wymienione zmiany mogą w istotny sposób wydłużyć czas do rozpoczęcia terapii natalizumabem dożylnym, co pośrednio może przełożyć się na szybkość rozpoczęcia terapii technologią wnioskowaną oraz na wyniki wpływu na budżet płatnika.

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/123/REK/2021%2011%2012%20BP%20RP%20nr%20123_2021%20Tysabri%20-publikacja_REOPTR.pdf [dostęp: 22.08.2023 r.]

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/REK/2022_05_20_BP_Rekomendacja_44-2022_Tysabri_sc_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 22.08.2023 r.]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri do podawania podskórnego 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 2017-2023;
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2024 – 2025 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2023 – 2025.

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano że w/w kryteria spełniają leki zawierające następujące substancje czynne: [REDAKTOR]. 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.

[REDAKTOR]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tysabri w postaci roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu określonym w zapisach programu lekowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – www.nice.org.uk
- Szkocja – www.scottishmedicines.org.uk
- Walia – www.awmsg.org
- Irlandia – www.ncpe.ie
- Kanada – www.cadth.ca
- Francja – www.has-sante.fr
- Niemcy – www.g-ba.de oraz www.iqwig.de
- Australia – www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *natalizumab* i *tysabri*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne: PBAC 2023 i HAS 2021. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność i koszty stosowania obu postaci natalizumabu i duże zapotrzebowanie pacjentów na natalizumab w postaci podskórnej, który umożliwiłby dostępność leczenia dla osób, które nie mogą stawić się w szpitalu w celu leczenia.

Należy mieć na uwadze, że odnalezione rekomendacje nie odnoszą się

, stąd wskazania, dla których wydano te rekomendacje nie są całkowicie zbieżne ze wskazaniem wnioskowanym. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla Tysabri (natalizumab do podania podskórnego)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2023	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC zalecił refundację natalizumabu SC na liście leków wysoko specjalistycznych, w tych samych okolicznościach, co wymieniony natalizumab 300 mg w 15 ml fiołce do infuzji dożylniej (IV), tj. w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów z dwoma udokumentowanymi rzutami w ciągu dwóch lat leczenia lekami DMT. PBAC poinformował, że równoważne dawki to natalizumab SC i IV podawany 300 mg raz na 4 tygodnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna rekomendacja na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów, gdzie postać podskórną natalizumabu porównano z postacią dożylną (inny komparator niż w przedmiotowym problemie decyzyjnym). PBAC potwierdził duże zapotrzebowanie pacjentów na natalizumab w postaci podskórnej, ponieważ poprawiłoby to dostęp dla osób, które nie mogą stawić się w szpitalu w celu leczenia, np. osób mieszkających na obszarach oddalonych lub wiejskich.</p>
HAS 2021	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zalecono umieszczenie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-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>Agencja HAS zaznaczyła, że jest mało prawdopodobne, aby Tysabri® (natalizumab) 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne w porównaniu z już zarejestrowaną postacią natalizumabu. Komitet uznał, że faktyczne korzyści ze stosowania preparatu Tysabri® (natalizumab) 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, pozostają znaczne podczas stosowania w monoterapii w leczeniu modyfikującym przebieg choroby u osób dorosłych z bardzo aktywnymi postaciami rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (RRMS) w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wysoce aktywną postacią choroby pomimo kompletnego i prawidłowo przeprowadzonego leczenia z co najmniej jednym leczeniem modyfikującym przebieg choroby lub - z ciężką i szybko postępującą postacią RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku, związanych z 1 lub więcej zmianami Gd+ w MRI mózgu lub znacznym zwiększeniem liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z niedawnym wcześniejszym badaniem MRI. <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzystne wyniki kliniczne</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.06.2023, znak PLR.4500.24.2023.20.JWI (data wpływu do AOTMiT 26.06.2023), 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. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- TYSABRI, natalizumab, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” u pacjentów z postacią rzutowo - remisyjną (RRMS) w II linii leczenia lub szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS). Wnioskodawca wnioskuje [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20 lipca 2023 r., znak OT.423.1.28.2023.3.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.07.2023 r. pismem znak PLR.4500.24.2023.27.AGŁ z dnia 26.07.2023 r. Agencja po zapoznaniu się z treścią uzupełnienia, uznała, że część wymagań jest nadal nie spełnionych, w związku z tym w dniu 02.08.2023 r. skierowała do wnioskodawcy kolejne pismo wzywające do uzupełnienia wymagań (OT.423.1.28.2023.5.TG). Kolejne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.08.2023 r. pismem znak PLR.4500.24.2023.29.AGŁ z dnia 08.08.2023 r.

Problem zdrowotny

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: rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remitting MS, RRMS), pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS), wtórnie postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS) oraz pierwotnie postępującą z rzutami (ang. progressive relapsing MS; PRMS).

W przypadku niniejszego problemu decyzyjnego, populację docelową będą stanowić pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) po [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego zamieszczono w tabeli 1. w niniejszej AWA.

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

W żadnych z wytycznych odnalezionych przez Agencję (NICE 2022, PTNeuro 2022), jak i wytycznych opisanych w APD wnioskodawcy nie odniesiono się do sposobu postępowania w przypadku trudności z dożylnym podaniem natalizumabu czy innych DMT. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że w chwili publikacji omówionych powyżej wytycznych natalizumab w formie podania podskórnego nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.

Jako komparatory, wnioskodawca wskazał obecnie refundowane w ramach PL B.29 fingolimod i kladrybinę. Obydwie te substancje, jako technologie opcjonalne, wskazali również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z **brakiem badań, w których oceniano natalizumab w postaci podskórnej, czyli interwencje wnioskowaną** w niniejszym rozdziale przedstawiono **badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, w których oceniano natalizumab w postaci dożylniej w porównaniu z głównymi**

komparatorami: fingolimodem (badanie RCT REVEAL) i kladrybiną (badanie kohortowe Kalincik 2017, badanie retrospektywne Signori 2020) w populacji zbliżonej do wnioskowanej (m.in. brak w badaniach [redacted])

Dodatkowo zamieszczono wyniki zaktualizowanej przez wnioskodawcę meta-analizy sieciowej Samjoo 2020, gdzie również jako interwencję stosowano natalizumab w postaci dożyłnej.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs fingolimod (RCT)

Wyniki badania RCT REVEAL - Butzkueven 2017 wskazują, że stosowanie natalizumabu i.v. w porównaniu z fingolimodem w populacji pacjentów z RRMS wiązała się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - niższą skumulowaną liczbą nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 12., 16., 20. i 24. tyg. badania, redukcja odpowiednio o 70%, 71%, 72% i 72%;
 - niższym skumulowanym prawdopodobieństwem wystąpienia ≥ 2 (HR=0,25 [95%CI: 0,09; 0,68], $p=0,007$) i ≥ 3 (HR=0,24 [95%CI: 0,08; 0,77], $p=0,016$) nowych zmian GD+;
 - niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu w czasie badania HR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,64], $p=0,017$;
 - niższym ARR w czasie badania, HR=0,09 [0,01; 0,72], $p=0,023$;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$), w zakresie:
 - skumulowanej liczby nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan w 4. i 8. tyg. badania;
 - skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia ≥ 1 nowej zmiany GD+;
 - ryzyka wystąpienia nowych zmian GD+ czy nowych lub nowo powiększonych zmian w sekwencji T2;
 - objętości zmian GD+ czy nowych/nowo powiększonych zmian w sekwencji T2 w 24. tyg. badania;
 - ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

ARR przed leczeniem w grupach leczonych natalizumabem i fingolimodem wynosił odpowiednio 1,91 i 1,87. ARR podczas leczenia w grupie stosującej natalizumab uległ 99% redukcji a w grupie stosującej fingolimod – 89% redukcji względem wartości wyjściowej.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs kladrybina (badania nierandomizowane)

Badanie kohortowe Kalincik 2017

Spośród pacjentów leczonych kladrybiną i natalizumabem >85% miało RRMS, 0,1-0,2 rzutu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (większość stosowała interferon/octan glatirameru).

Wykazano, że stosowanie kladrybiny w porównaniu do natalizumabu i.v. wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- wyższym ryzykiem wystąpienia rzutu, HR=1,8 [95%CI: 1,08; 2,97], $p=0,042$;
- wyższym ryzykiem progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, HR=2,5 [95%CI: 1,2; 5,6], $p=0,021$;
- wyższym prawdopodobieństwem poprawy niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, HR=4 [95%CI: 1,8; 9,2], $p=0,00099$.

Wyniki analiz wrażliwości (w tym bez uwzględnienia minimalnego wymaganego okresu obserwacji, czy z dokładnym dopasowaniem pod względem postaci choroby) były spójne z wynikami analizy podstawowej.

Badanie retrospektywne Signori 2020

Ogółem pacjenci leczeni kladrybiną i natalizumabem nie byli wcześniej leczeni DMT, a po dopasowaniu mieli średnio około 1,4 rzutu w poprzedzającym roku.

Wykazano, że stosowanie kladrybiny (zarówno w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie w dawce 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) w porównaniu do natalizumabu i.v. wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR dla obu dawek kladrybiny łącznie, przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych wyniósł 2,13 [95%CI: 1,17; 3,88], $p=0,014$, a przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych i zmiennych MRI 2,28 [95%CI: 1,23; 4,24], $p=0,009$; ARR dla dawki kladrybiny 3,5 mg/kg, przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych wyniósł 2,28 [95%CI: 1,22; 4,27], $p=0,009$, a przy uwzględnieniu zmiennych klinicznych i zmiennych MRI 2,55 [95%CI: 1,34; 4,86], $p=0,004$).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy kladrybiną (w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie dawką 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) a natalizumabem w zakresie progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach (w tym w subpopulacji z wysoce aktywną chorobą) jak również rocznym wskaźniku rzutów w subpopulacji pacjentów z wysoce aktywną chorobą.

Przedmiotowa meta-analiza sieciowa nie zawierała wyników odnoszących się do wnioskowanej postaci natalizumabu, tj. postaci podskórnej. Do meta-analizy włączono jedno badanie dla natalizumabu – AFFIRM, ale stosowano tam postać dożylną natalizumabu.

Wyniki aktualizacji są spójne z wynikami zaktualizowanego przeglądu systematycznego Samjoo 2023, który został zidentyfikowany podczas modyfikacji i aktualizacji Analizy klinicznej, przeprowadzonej po dacie uzgodnienia ostatecznej wersji wnioskowanego programu lekowego i wskazania dla natalizumabu SC

Dodatkowe badania

Wnioskodawca włączył do swojej analizy również badanie NEXT-MS (N=382), jednak z uwagi na brak w badaniu porównania ze zdefiniowanymi komparatorami, należy je uznać za badanie nie spełniające kryterium włączenia dotyczące komparatora. Niemniej jednak, z uwagi na cel badania, zdecydowano się zamieścić jego wyniki w niniejszym rozdziale.

Celem badania była ocena pacjentów z RRMS, którzy zmieniali leczenie natalizumabem z postaci dożylnej (i.v.) na postać podskórną (s.c.).

Do grudnia 2022 r. 15 uczestników przeszło na natalizumab s.c. Głównym powodem zmian postaci leku na podskórną, był trudny dostęp do żył.

Stężenia leku natalizumabu po podaniu podskórnym były średnio o 55% niższe w porównaniu z podaniem dożylnym (Exp (oszacowanie) 0,45 [95%CI : 0,39 - 0,53], $p < 0,001$), co doprowadziło do bardzo niskich najniższych stężeń leku u trzech pacjentów w przypadku wydłużonych przerw w leczeniu. Podczas leczenia dożylnego lub podskórnego nie wykryto żadnych przeciwciał skierowanych przeciwko natalizumabowi. Żaden z uczestników leczonych natalizumabem s.c. nie wykazał aktywności choroby.

Autorzy badani wywnioskowali, że minimalne stężenia leku natalizumabu mogą się zmniejszyć po zmianie natalizumabu podawanego dożylnie na podawanie s.c. Autorzy zalecają monitorowanie najniższych stężeń leku u pacjentów z niskim stężeniem natalizumabu podczas leczenia dożylnego, pacjentów z wyższym wskaźnikiem

BMI lub pacjentów, u których zastosowano wydłużone przerwy w leczeniu, którzy przestawiają się na podawanie natalizumabu podskórnie.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs fingolimod (badanie RCT REVEAL)

Analiza wykazała brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między natalizumabem, a fingolimodem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia;
- bólu głowy;
- hipestezji;
- migreny;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- infekcji dróg moczowych;
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej;
- lęku;
- zmęczenia;
- bólu jamy ustnej i gardła;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, migreny z aurą;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w tym: bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wysypki w miejscu infuzji, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, asparaginianowej, bólu głowy;
- przerwania udziału w badaniu z dowolnej przyczyny.

Wykazano natomiast, że stosowania natalizumabu i.v. w porównaniu z fingolimodem wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia rzutu choroby ($RR=0,13$ [95%CI: 0,02; 0,73]; $p < 0,05$; $NNT=8$) i wzrostu poziomu limfocytów (Peto $OR=0,13$ [95%CI: 0,02; 0,75], $p < 0,05$; $NNT=11$), w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 40,1 (7,1–64,7) tygodni dla natalizumabu i.v. i 36,7 (7,0–64,1) tygodni dla fingolimodu.

Porównanie bezpośrednie: natalizumab i.v. vs kladrybina (badania nierandomizowane)

W badaniach Kalincik 2017 i Signori 2020 nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa, dlatego w niniejszej AWA zestawiono wyniki z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania natalizumabu względem kladrybiny, w ogólnej populacji pacjentów z RRMS w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych włączonych do AKL wnioskodawcy.

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem i.v. i kladrybiną pod względem częstotliwości występowania: ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych oraz jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tysabri, preparatu zawierającego substancję czynną natalizumab, w postaci roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), jako komparatory uwzględniono niedożyłne terapie stosowane:

- „w drugiej linii leczenia” modyfikującego przebieg choroby – fingolimod (Gilenya) i kladrybinę (Mavenclad);
- Jako komparatory dodatkowe – inne leki niedożyłne stosowane w programie lekowym B.29:
 - Interferon beta-1a podawany domięśniowo (INF30, Avonex);
 - Interferon beta-1a podawany podskórnie (INF44, Rebif 44);
 - interferon beta-1b (INF1b, Betaferon);
 - peginterferon beta-1a (PEG, Plegridy);
 - octan glatirameru (GA, Copaxone / Remurel);
 - fumaran dimetylu (DMF, Tecfidera);
 - teryflunomid (TER, Aubagio);

- o ofatumumab (OFA, Kesimpta);
- o ponesimod (PON, Ponvory);
- o ozanimod (OZA, Zeposia).

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ), wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR dla komparatorów głównych z perspektywy NFZ

wartości te znajdują się [redacted] aktualnego progu opłacalności (175 926 zł/QALY).

Zaproponowano [redacted] grupy limitowej dla wnioskowanej technologii, wskazując na alternatywną drogę stosowania względem aktualnie dostępnego preparatu natalizumabu.

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) w przypadku braku zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – poniżej przedstawiono ceny dla porównań parami:

Analitycy Agencji wskazują na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3, w związku z czym oszacowano urzędowe ceny zbytu – w porównaniu z technologią o najlepszym współczynniku CUR:

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Niska jakość danych literaturowych, w głównej mierze związanej z oceną technologii stosowanej w postaci dożylniej.
- Konstrukcją modelu, w którym przebieg choroby modelowany wyłącznie dla jednej linii leczenia, co w horyzoncie dożywnym może nie odpowiadać standardom klinicznym;
- Nieaktualnością założeń i struktury kosztów dotyczących zarządzania chorobą, w szczególności w zakresie obciążeń społecznych oraz standardu opieki.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii wskazują pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

Analitycy Agencji szczególną uwagę zwracają na porównanie interwencji wnioskowanej z ofatumumabem (OFA), który, zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej włączonej na etapie analizy klinicznej, wykazuje zbliżoną skuteczność do komparatorów głównych, ma również podobny schemat stosowania do leku wnioskowanego. W ocenie analityków technologia ta powinna stanowić komparator w przypadku populacji SOT (lek dostępny

w ramach tzw. I linii leczenia, w Opini Rady Przejrzystości AOTMiT nr 110/2022 z dnia 18.07.2022 r. wskazano na zasadność wprowadzenia zmian dla tej technologii w celu umożliwienia wyboru leku również w II linii leczenia). Zgodnie z oceną NICE z roku 2021 wskazano, że ofatumumab powinien być dostępny w podobnej populacji co okrelizumab (inne przeciwciało monoklonalne anty-CD-20), który aktualnie (program lekowy B.29 funkcjonujący od lipca 2023 r.) dostępny jest dla chorych zarówno w I jak i II (tj. zbliżonej do definicji SOT) linii leczenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie, SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri do podawania podskórnego spowoduje:

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne: PBAC 2023 i HAS 2021. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność i koszty stosowania obu postaci natalizumabu i duże zapotrzebowanie pacjentów na natalizumab w postaci podskórnej, który umożliwiłby dostępność leczenia dla osób, które nie mogą stawić się w szpitalu w celu leczenia.

Należy mieć na uwadze, że odnalezione rekomendacje nie odnoszą się [REDACTED]

[REDACTED], stąd wskazania, dla których wydano te rekomendacje nie są całkowicie zbieżne ze wskazaniem wnioskowanym.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
<p>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).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Przegląd systematyczny nie zawiera porównania natalizumabu w postaci podskórnej z refundowanym komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę, tj. fingolimodem lub kładrybiną (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).</p> <p>Przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dowody naukowe dotyczą innej niż wnioskowana postać natalizumabu, tj. postaci dożylniej. Przedmiotem oceny, a zarazem technologią wnioskowaną jest w tym przypadku postać podskórna natalizumabu.</p> <p>Wnioskodawca wskazuje w „Uzupełnieniu analiz kierowane do AOTMIT” z dnia 26.07.2023 r., że „Na podstawie wyników badania o akronimie REFINE oraz DELIVER należy wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnym (SC) względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (IV).”</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Jak przyznaje wnioskodawca w odpowiedzi na pismo Agencji:</p> <p><i>„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) [...]”.</i></p> <p>oraz</p> <p><i>„[...] 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).”</i></p> <p>Wobec powyższego wnioskodawca uwzględnił w swojej analizie klinicznej badania, gdzie interwencję stanowił natalizumab w postaci dożylniej, czyli postaci innej niż wnioskowana – podskórna.</p> <p>Takie podejście uzasadnił wynikami badania REFINE i DELIVER (badania, które porównywały co prawda obie postacie natalizumabu, ale nie były zaprojektowane w celu wykazania równoważności [equivalence] czy “nie mniejszej skuteczności” [non-inferiority] obu postaci natalizumabu) oraz stanowiskiem m. in. EMA i światowych agencji HTA, które „przyjęły założenie o porównywalnej skuteczności klinicznej natalizumabu podawanego podskórnym względem natalizumabu podawanego w postaci infuzji dożylniej [...]”.</p> <p>Pomimo przyjęcia powyższego założenia, należy nadal mieć na uwadze, że wniosek o refundację dotyczy konkretnie postaci podskórnej natalizumabu i wymóg braku przedmiotowych badań dla tej postaci leku pozostaje niespełniony.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Kalincik 2017	Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T i wsp. Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2018;24(12):1617-1626.
NEXT-MS	Toorop AA, van Kempen ZLE, Steenhuis M i wsp. Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2023 Jun;94(6):482-486.
REVEAL	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.
Samjoo 2020	Samjoo IA, Worthington E, Drudge C i wsp. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>J Comp Eff Res.</i> 2020;9(18):1255-1274.
Samjoo 2023	Samjoo IA, Drudge C, Walsh S i wsp. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Comp Eff Res.</i> 2023; e230016.
Signori 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HAS 2021	Commission de la Transparence. Avis. 8 Septembre 2021. Natalizumab TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie. Mise à disposition d'une nouvelle présentation https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf [dostęp: 20.07.2023]
NICE 2022	Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline. Published: 22 June 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng220 [dostęp 18.08.2023]
PBAC 2023	Natalizumab, Injection 150 mg in 1 mL single dose pre-filled syringe, Tysabri®, Biogen Australia Pty Ltd. Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/natalizumab-psd-03-2023.pdf [dostęp 01.08.2023]
PTNeuro 2022	Selmaj K, Słowik A, Rejdak K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H i Adamczyk-Sowa M. Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w sprawie miejsca wysoko efektywnych terapii w modelu leczenia stwardnienia rozsianego. Opublikowany: 03/03/2022 https://ptneuro.pl/aktualnosc/stanowisko-polskich-ekspertow-klinicznych-w-sprawie-miejsc-wysoko-efektywnych-terapii-w [dostęp 31.07.2023]

Pozostałe publikacje

AOTM 2012	Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-24/2012.
Beusterien 2009	Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. <i>British Journal of Cancer.</i> 2009;101(3):387–9.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: A cross-sectional utility study. <i>Health and Quality of Life Outcomes.</i> 2010;8(1):50.
CABI 2021	Center for Analysis and Business Insights. The US Active Pharmaceutical Ingredient Infrastructure: The current state and considerations to increase US Healthcare Security. August 2021 https://www.fdanews.com/ext/resources/files/2021/08-26-21-USActivePharmalngredientInfrastructure.pdf?1630013957 [dostęp: 18.08.2023 r.]
Calabresi 2014	Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. <i>Lancet Neurology.</i> 2014;13(7):657-65.
ChPL Tysabri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri (06.2022)
CRS 2021	Jackson JK, Weiss MA, Schwarzenberg AB, Nelson RB, Sutter KM, Sutherland MD. Global Economic Effects of COVID-19. Congressional Research Service Raport R46270. https://sgp.fas.org/crs/row/R46270.pdf [dostęp: 16.08.2023 r.]
Davidescu 2022	Davidescu EI, Odajiu I, Sandu C-D, Ghergu A, Luca D, Mureșanu DF, et al. Real-world data regarding long-term administration of natalizumab-derived from a neurology department along with literature review. <i>CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.</i> 2022;21(4):326–34.
Dong-Si 2014	Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, Datta S, McIninch J, Bozic C, Bloomgren G, Richert N. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology.</i> 2014;1(10):755-64.
Fischer 2023	Fischer, S., Knoll, V., Alleweldt, F., Vogler, S., Potential measures to facilitate the productions of active pharmaceutical ingredients (APIs), publication for the Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, European Parliament, Luxembourg 2023. https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740070/IPOL_STU(2023)740070_EN.pdf [dostęp: 18.08.2023 r.]
Fox 2012	Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of Oral BG-12 or Glatiramer in multiple sclerosis. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2012;367(12):1087–97.
Gani 2008	Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kember 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.

- Giovannoni 2023 Giovannoni G, Boyko A, Correale J, Edan G, Freedman MS, Montalban X, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the clarity/clarity extension cohort of classic-MS: An ambispective study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(6):719–30.
- Gold 2012 Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of Oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(12):1098–107.
- Gold 2013 Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9884):2167–75.
- Ho 2017 Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurology* 2017;16(11):925–933.
- Kapica-Topaczewska 2020 Kapica-Topaczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, et al. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2020;54(2):161–8
- Kappos 2015 Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab Hyp versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1418–28.
- Kappos 2015 Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab Hyp versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(15):1418–28.
- King 2000 King M, Sbardel B, Ward E, Bower P, Lloyd M, Gabbay M, et al. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy and usual general practitioner care in the management of depression as well as mixed anxiety and depression in primary care. *Health Technol Assessm* 2000;4(19):1–81
- Krueger 2016 Krueger JG, Kircik L, Hougeir F, Friedman A, You X, Lucas N, et al. Cutaneous adverse events in the randomized, double-blind, active-comparator decide study of daclizumab high-yield process versus intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Advances in Therapy*. 2016;33(7):1231–45.
- Kruger 2016 Krueger JG, Kircik L, Hougeir F, Friedman A, You X, Lucas N, et al. Cutaneous adverse events in the randomized, double-blind, active-comparator decide study of daclizumab high-yield process versus intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Advances in Therapy*. 2016;33(7):1231–45.
- Martins 2022 Martins P, Vandewalle B, Félix J, Capela CM, Cerqueira JJ, Salgado AV, et al. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab for the treatment of relapsing and primary progressive multiple sclerosis in Portugal. *Pharmacoeconomics - Open*. 2022;7(2):229–41.
- 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. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Natalizumab-Tysabri-summary.pdf> [dostęp: 18.08.2023 r.]
- NICE 2007 National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf> [dostęp: 21.07.2023 r.]
- Orlewska 2005 Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European Journal of Neurology*. 2005;12(1):31–9.
- Orme 2007 Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007;10(1):54–60.
- Orme 2007 Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007;10(1):54–60.
- Palace 2014 Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open*. 2014;4(1):e004073.
- Parsons 2006 Parsons S, Carnes D, Pincus T, Foster N, Breen A, Vogel S, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2006;7:34
- Patzold 1982 Patzold U, Pocklington P. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976–1980 *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982;65(4):248–266.
- PENTAG 2007 Peninsula Technology Assessment Group. THE EFFECTIVENESS AND COST-EFFECTIVENESS OF NATALIZUMAB FOR MULTIPLE SCLEROSIS: AN EVIDENCE REVIEW OF THE SUBMISSION FROM BIOGEN. 2007 <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2022524> [dostęp: 18.08.2023 r.]
- Polman 2006 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):899–910.
- Sander 2006 Sander B HF, Gyldmark M, Garrison LP Jr. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):373–386.
- Schwab 2016 Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Breuer J, Gross CC, Göbel K, Brassat D, Wiendl H. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jan 27;3(1):e195
- Selmaj 2017 Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(2_suppl):130–42.
- STA129 2008 Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2> [dostęp: 18.08.2023 r.]
- Szmurło 2014 Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Glogowski C. Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2014;14(3):451–458.

-
- van Hoek 2011 van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. PLoS One. 2011;6(3):e17030.
- WHO 2022 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Health topics]. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> [dostęp: 16.08.2023 r.]
- Xu 2010 Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2011;20(4):601-608.

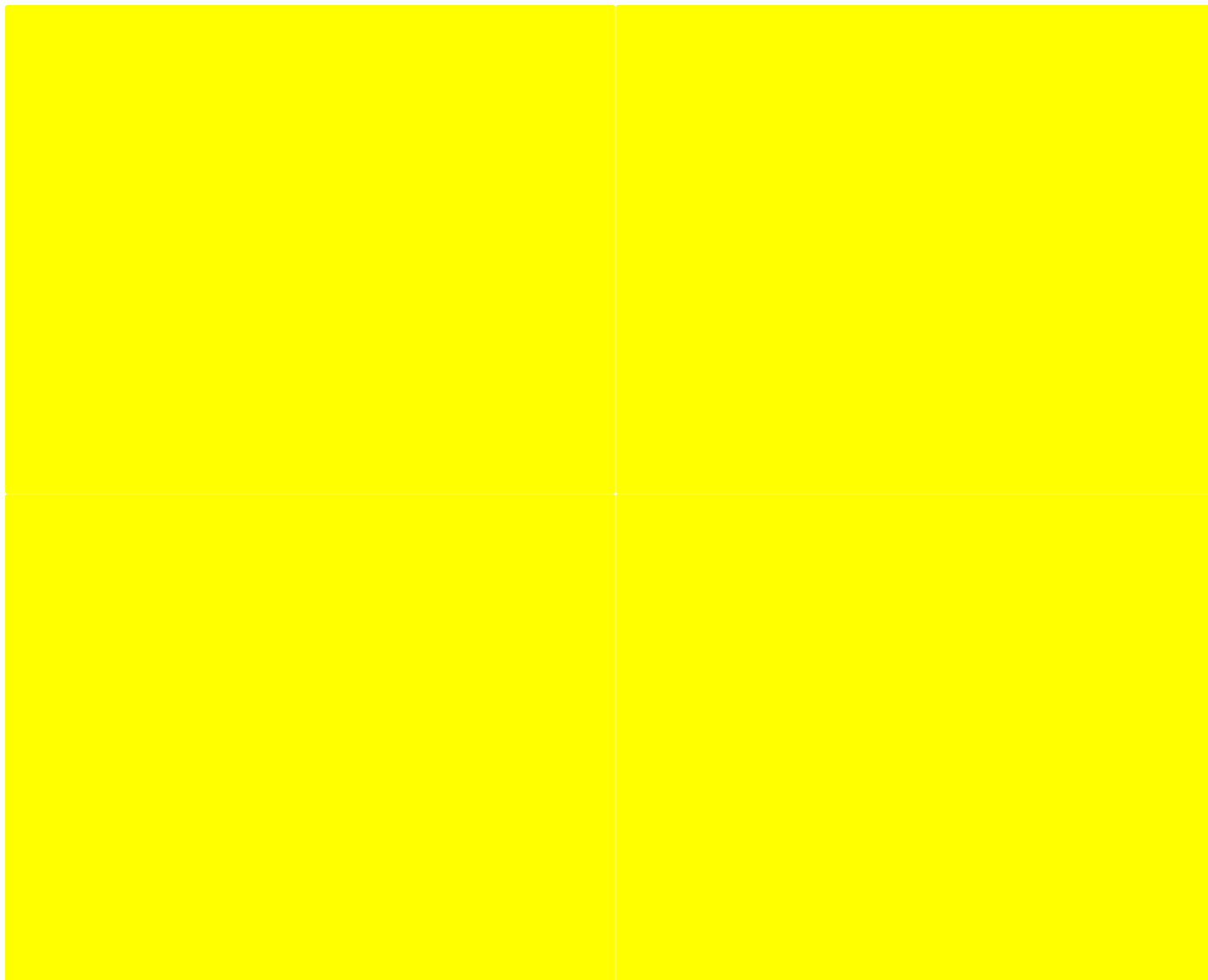
14. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

Załącznik 2. Wykresy rozrzutu wyników analizy wrażliwości dla komparatorów opcjonalnych

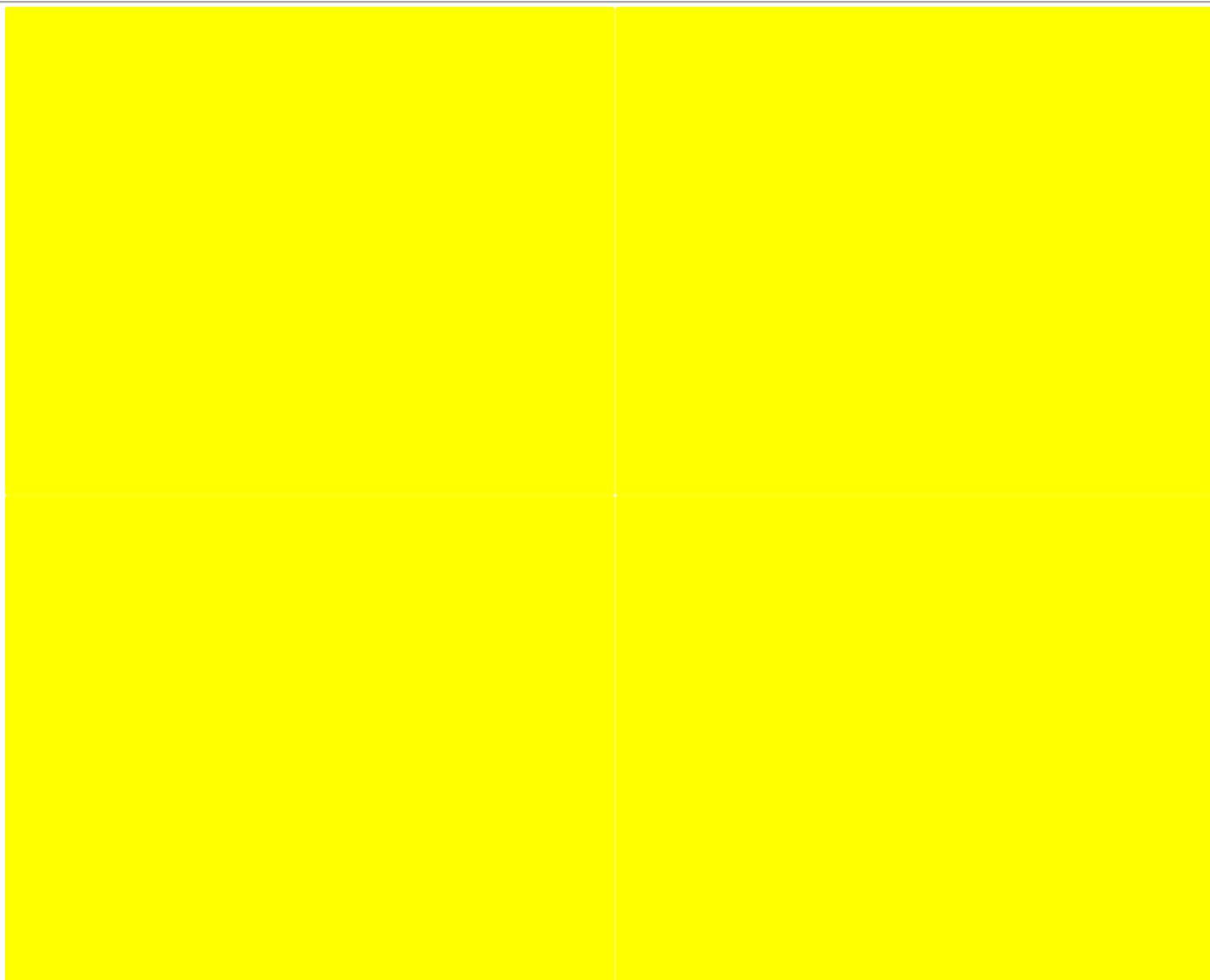


Rysunek 4. Wykres tornado jednokierunkowej analizy wrażliwości - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ – porównanie z ofatumumabem (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 5. Wykresy tornado jednokierunkowej analizy wrażliwości - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

INF-1a_IM – interferon 1-alfa stosowany domięśniowo, INF-1a_SC - interferon 1-alfa stosowany podskórnio, INF-1b – interferon 1-beta, PEG -peginterferon-1-alfa



Rysunek 6. Wykresy tornado jednokierunkowej analizy wrażliwości - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

GA – octan glatirameru, DMF – fumaran dimetylu, PON – ponesimod, OZA - ozanimod