



## Rekomendacja nr 44/2022

z dnia 20 maja 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie 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”**

**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.

### Uzasadnienie rekomendacji

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 ( $3,98 \pm 1,37$  vs  $5,10 \pm 1,18$ ). Profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów.

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].

Rozpatrzono wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki analizy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii



medycznej [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w roku drugim. Analiza wrażliwości wskazała, że znaczny wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

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 wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania natalizumabu w podaniu podskórnym w leczeniu stwardnienia rozsianego (HAS 2021).

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 dożylniej. Powyższa informacja może mieć znaczenie w procesie negocjacji warunków refundacyjnych i cenowych. [redacted]

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]

[redacted]. Analiza danych z rzeczywistej praktyki z drugiej połowy 2021 r. wskazuje, że [redacted], a biorąc pod uwagę [redacted]

[redacted]. Postępowaniem sugerowanym jest połączenie programów B.29 i B.46 lub weryfikacja wskazań do leków aktualnie dostępnych w programie B.46 oraz [redacted].

### Przedmiot wniosku

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

- Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN 05713219560252, proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1116.0, natalizumab”. [redacted]

## Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS; łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozszanym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób. Wyróżnia się następujące postacie kliniczne stwardnienia rozsianego: rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS); wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*, SPMS); pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS); postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*, PRMS).

SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Zgodnie z danymi Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozszanym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008, współczynnik chorobowości wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. osób. Oszacowanie potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozszanego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozszanego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

W programach lekowych (PL) właściwych dla stwardnienia rozsianego między styczniem 2014 a czerwcem 2021 zidentyfikowano łącznie 20 404 pacjentów, w tym 19 707 leczonych w PL B.29 oraz 2 755 w PL B.46. Kobiety stanowiły (70%). Średni wiek pacjenta ze stwardnieniem rozsianym leczonego w dwóch ww. programach lekowych wyniósł 39,76 roku życia (SD 10,71 lat).

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.

## Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako terapie alternatywne dla stosowania natalizumabu wybrał substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną lub wytycznymi praktyki klinicznej mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu, tj. interferon beta 1a, interferon beta 1b, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Niemniej dodatkowo Agencja zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie porównań względem technologii obecnie refundowanych w PL B.46, w tym alemtuzumabem, kladrybiną, fingolimodem i okrelizumabem. Wnioskodawca przychylił się do prośby Agencji.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tysabri (natalizumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej (in. rzutowo-remisyjnej) postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów: z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *disease modifying therapy*, DMT) lub z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) obejmuje leczenie

[redacted] Uzgodniony program lekowy dotyczy populacji [redacted] zgodnie z ChPL produkt leczniczy Tysabri wskazany jest u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. [redacted]

Obecnie terapia natalizumabem jest finansowana ze środków publicznych w programie lekowym B.46.

Wniosek obejmuje dwie grupy pacjentów z rzutowo-remisyjną (in. nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego: [redacted]

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Na podstawie wyników przedstawionych w raporcie nr OT.4231.41.2021 przyjęto założenie o podobnej skuteczności natalizumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie w podaniu podskórnym i w podaniu dożylnym (NAT). Poniżej zaprezentowano dostępne wyniki badań, w których natalizumab podawany był dożylnie (NAT).

W analizie klinicznej przedstawiono dwa badania kliniczne z randomizacją (RCT): Mazdeh 2018 oraz SURPASS. W badaniu Mazdeh 2018 porównano natalizumab z interferonem beta 1a w zakresie skuteczności klinicznej, w badaniu SURPASS natalizumab porównano z interferonem beta 1a (INFb1a) oraz octanem glatirameru (GA) w zakresie bezpieczeństwa terapii. W obu badaniach populację stanowili pacjenci z RRMS, po terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, ang. *disease modifying therapy*).

W ramach analizy dodatkowo przedstawiono porównania pośrednie NAT z interferonem beta 1a (INFb1a), interferonem beta 1b (INFb1b), octanem glatirameru (GA), peginterferonem beta (pINFb),

fumaranem dimetylu (FD) oraz teryflunomidem (TER) oraz szereg badań retrospektywnych porównujących natalizumab bezpośrednio z INFb1a, INFb1b oraz GA.

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił także porównanie względem technologii finansowanych w ramach programu lekowego B.46, tj. z alemtuzumabem (NAT), kladrybiną (CLA), fingolimodem (FIN) i okrelizumabem (OCR).

### *Skuteczność*

#### Utrwalona progresja niesprawności (CDP)

Utrwaloną progresję niesprawności po 3 miesiącach (CDP3m) i po 6 miesiącach (CDP6m) analizowano dla DMT vs placebo w porównaniu pośrednim Giovannoni 2020, zaś dla NAT vs pozostałe DMT w porównaniach pośrednich Lucchetta 2018 oraz Li 2020.

#### DMT vs placebo

Wyniki badania Giovannoni 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie CDP3m pomiędzy poszczególnymi analizowanymi DMT a placebo. Wyniki metaanalizy sieciowej Luchetta 2018 wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad octanem glatirameru 20 mg podawanym raz dziennie w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia CDP3m (HR 0,67; 95%CrI 0,45–0,99; p = IS), zaś dla porównań z pozostałymi DMT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2020 wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad octanem glatirameru oraz interferonem beta 1b w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia CDP3m (GA: RR 0,60; 95%CrI 0,38-0,94; INFb1b RR 0,57; 95%CrI 0,33-0,96), zaś dla porównań z pozostałymi DMT nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki odnalezionych meta-analiz sieciowych nie wskazują na obecność istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem dla punktu końcowego CDP3m (Lucchetta 2018, Li 2020, ICER 2017).

#### NAT vs pozostałe DMT

Wyniki Giovannoni 2020 wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad placebo dla punktu końcowego CDP6m (HR 0,46; 95%CrI 0,25–0,84). Jednocześnie pozostałe komparatory nie wykazały istotnej statystycznie różnicy względem placebo. Wyniki metaanalizy sieciowej Luchetta 2018 wskazują na istotną statystycznie przewagę NAT nad interferonem beta 1a 44 µg, interferonem beta 1a 30 µg, octanem glatirameru w dawce 40 mg podawanym 3 razy w tygodniu oraz 20 mg podawanym raz na dobę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy NAT a interferonem beta 1b 250 µg podawanym co drugi dzień oraz względem fumaranu dimetylu 240 mg podawanym dwa razy na dobę. Wyniki metaanalizy sieciowej ICER 2017 wskazują na brak IS różnic pomiędzy natalizumabem a ocenianymi komparatorami (interferon beta 1a 44 µg podawany 3 razy w tygodniu, interferon beta 1a 30 µg podawany raz w tygodniu, octan glatirameru 20 mg podawany raz na dobę oraz interferon beta 1b 250 µg podawany co drugi dzień).

#### Ocena jakości życia – skala niepełnosprawności (EDSS)

W RCT Mazdeh 2018 obserwowano wpływa terapii na punktację EDSS uzyskiwaną przez pacjentów. Podczas okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, w pierwszych czterech miesiącach u pacjentów w ramieniu NAT zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości w skali niepełnosprawności EDSS w porównaniu z pacjentami w ramieniu INFb1a. W ostatnich trzech miesiącach, tj. miesiące 10, 11 i 12, sytuacja uległa odwróceniu: pacjenci otrzymujący NAT uzyskali istotnie statystycznie niższe liczby punktów w EDSS w porównaniu z pacjentami leczonymi INFb1a (punkty EDSS  $\pm$ SD w 1 miesiącu: ramię NAT: 5,45  $\pm$ 0,15 vs ramię INFb1a: 4,52  $\pm$ 1,09; w 12 miesiącu: 3,98  $\pm$ 1,37 vs 5,10  $\pm$ 1,18).

#### Roczna częstość rzutów choroby (ARR)

Wyniki porównania pośredniego Giovannoni 2020 wskazują, że NAT w porównaniu do innych DMT cechuje się największą w odniesieniu do redukcji rocznego wskaźnika częstości rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rates*). Prawdopodobieństwo wyższej skuteczności niż placebo w przypadku

NAT wyniosło 30% (RR 0,32; 95%CrI: 0,23–0,43), zaś dla pozostałych DMT wynosiło <10%, w tym 0% w przypadku interferonu beta 1a, interferonu beta 1b, octanu glatirameru w dawce 20 mg oraz teryflunomidu. Wyniki pozostałych odnalezionych metaanaliz sieciowych są spójne z oszacowaniami przytoczonymi powyżej i także wskazują na istotną statystycznie wyższą skuteczność NAT względem wszystkich z ocenianych komparatorów w zakresie ARR.

Wyniki uzyskane w RCT REVEAL, w którym porównywano stosowanie NAT z FIN, wskazują na istotną statystycznie wyższą skuteczności NAT w obniżeniu ARR ( $p = 0,023$ ).

Dla porównania z kladrybiną, fingolimodem, alemtuzumabem oraz okrelizumabem odnaleziono cztery przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową. Nie wykazały one istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a alemtuzumabem oraz okrelizumabem w zakresie redukcji ARR (Liu 2021, Lucchetta 2018, Xu 2018, ICER 2017). Dwie meta-analizy sieciowe (Lucchetta 2018, ICER 2017) wskazują na przewagę natalizumabu nad fingolimodem w zakresie redukcji ARR, podczas gdy wyniki meta-analizy sieciowej Liu 2021 nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy natalizumabem a fingolimodem. Wyniki meta-analizy sieciowej Lucchetta 2018 wskazują na przewagę natalizumabu nad kladrybiną w redukcji ARR, zaś wyniki meta-analizy sieciowej Liu 2021 nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi interwencjami.

#### Nawrót choroby

W RCT Mazdeh 2018 stosowanie NAT wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem braku nawrotu choroby oraz istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia 1 i 2 nawrotów w okresie 12 miesięcy w porównaniu do INFb1a. Po 12 miesiącach obserwacji w ramieniu NAT brak nawrotu choroby odnotowano u 18 z 20 (90%) pacjentów w ramieniu NAT oraz 0 z 30 (0%) pacjentów w ramieniu INFb1a. Iloraz szans oszacowano na  $OR_{Peto}$  45,98 (95%CI: 14,31–147,67;  $p < 0,05$ ). Wystąpienie 1 nawrotu choroby w okresie 12 miesięcy miało miejsce u 2 z 20 (10%) pacjentów w ramieniu NAT oraz 11 z 30 (36,6%) pacjentów w ramieniu INFb1a. Iloraz ryzyka wyniósł RR 0,27 (95%CI: 0,07–0,93;  $p < 0,05$ ). Wystąpienie 2 nawrotów choroby w okresie 12 miesięcy miało miejsce u 0 z 20 (0%) pacjentów w ramieniu NAT oraz 19 z 30 (63,4%) pacjentów w ramieniu INFb1a. Iloraz szans oszacowano na  $OR_{Peto}$  0,07 (95%CI: 0,02–0,23;  $p < 0,05$ ).

Wyniki metaanalizy sieciowej Li 2020 wskazują na istotną statystycznie przewagę w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia co najmniej jednego nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy obserwacji dla porównania NAT względem analizowanych komparatorów, z wyjątkiem peginterferonu beta 1a. Wyniki meta-analizy sieciowej Xu 2018 porównującej natalizumab z interferonem beta 1a wskazują na IS przewagę natalizumabu w zakresie prawdopodobieństwa szansy na brak nawrotu choroby.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnalezionych meta-analiz sieciowych są spójne i wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa natalizumabu jest porównywalny względem komparatorów w zakresie: ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń/działania niepożądanych, ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych oraz ryzyka jakichkolwiek zdarzeń/działania niepożądanych. Jedynym istotnym statystycznie wynikiem było ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych (niższe dla natalizumabu w porównaniu do peginterferonu beta) odnotowanym w analizie Lucchetta 2019 (RR 0,38; 95%CI: 0,14–0,96).

#### *Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa*

Zgodnie z informacjami podanymi w ChPL Tysabri, w badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%). W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym we wlewie dożylnym i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi, związanymi

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

#### Ograniczenia

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

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).*

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) stosowanie natalizumabu w miejsce leków z programu B.29 jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy wskazują, że progowa cena zbytu netto leku Tysabri wynosi z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);**

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

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi natalizumabu do podania podskórnego nad refundowanymi komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Należy zwrócić uwagę, że dostępne badania RCT dowodzące przewagi dotyczą wyłącznie natalizumabu do podania dożylnego. Podejście to jest zgodne z analizami wnioskodawcy oraz AWA OT.4231.41.2021 dot. porównania natalizumabu do podania podskórnego i dożylnego. W opinii wnioskodawcy nie zachodzą jednak okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie przedstawił stosowanych oszacowań.

Wykorzystując model ekonomiczny wnioskodawcy przeprowadzono stosowne obliczenia. Na podstawie rankingu CUR stwierdzono, że komparatorem o najniższym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych jest octan glatirameru z perspektywy NFZ i wspólnej oraz interferon beta 1a (Rebif) z perspektywy społecznej. Urzędowa cena zbytu leku Tysabri, przy której roczny koszt jego stosowania nie jest wyższy niż roczny koszt stosowania octanu glatirameru, wynosi [redacted]. Z kolei urzędowa cena zbytu Tysabri, przy której roczny koszt jego stosowania nie jest wyższy niż roczny koszt stosowania interferonu beta 1a (Rebif) wynosi [redacted]. Wnioskowana urzędowa cena zbytu leku Tysabri wynosi natomiast [redacted].

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

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

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

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

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*



w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym leczenie pacjentów z RRSM w postaci określonej proponowaną w niniejszym postępowaniu definicją SOT i RES odbywa się w ramach programu lekowego B.29. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji natalizumabu w ramach nowego programu, stanowiącego de facto rozszerzenie dostępności dla pacjentów dotychczas spełniających kryteria B.29, a nie spełniających stopnia zaawansowania określonego jak w B.46.

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, oszacowano w roku I i II odpowiednio na [redacted] osób.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tysabri spowoduje [redacted] w 1. roku refundacji [redacted] w 2. roku refundacji.

Analiza wrażliwości wskazała, że znaczny wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

#### *Ograniczenia*

Najważniejszym ograniczeniem dla wnioskowania jest oszacowanie populacji, które wykazuje znaczne zróżnicowanie pomiędzy rozpatrywanymi wariantami.

Analiza wnioskodawcy nie uwzględniła procedowanego równolegle wniosku odnośnie postaci podawanej dożylnie. Analiza wpływu na budżet powinna być przedstawiona łącznie dla obu postaci.

Wnioskodawca nie przedstawił właściwej analizy zmiany udziałów technologii finansowanych obecnie w ramach programu B.29. Nie przedstawiono również, czy możliwe będzie odnotowanie przepływu pacjentów dotychczas leczonych w programie B.46 na proponowanych warunkach przez wnioskodawcę w niniejszym postępowaniu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Analiza danych z rzeczywistej praktyki wykazała, że opakowanie natalizumabu zawierające 300 mg substancji czynnej w drugiej połowie 2021 roku kosztowało średnio [redacted], w związku z czym [redacted].

#### **Uwagi do programu lekowego**

Sugeruje się rozważenie połączenia istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie oraz poddać weryfikacji kryteria dla populacji leczonej poszczególnymi technologiami. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej, w Polsce co najmniej jeden ze wskazanych programów lekowych prowadzi 133 ośrodki, z czego 48% prowadzi oba programy jednocześnie.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Proponowane są dwa mechanizmy, pierwszy z nich polega na przyjęciu założenia redukcji kosztu leków na poziomie 15% dla [REDAKTOWANE]. 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. Realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANE]

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych. Głównym celem leczenia SM jest zapobieganie postępowaniu niepełnosprawności. Z tego powodu rekomendowane jest rozpoczynanie terapii niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby (DMT). Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab. W aktywnej postaci RRMS rekomendowane jest zastosowanie następujących preparatów: interferon beta 1b, interferon beta 1a, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab. W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty lub postęp niepełnosprawności lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. Wymieniane są wówczas alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab (ECTRIMS EAN 2018).

### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną dotyczącą finansowania natalizumabu w podaniu w podaniu podskórnym w leczeniu stwardnienia rozsianego (HAS 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tysabri w formie podskórnej jest finansowany w [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Poziom cen waha się od [REDAKTOWANE] w Belgii do [REDAKTOWANE] w Finlandii.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.3716.2021.10.PBO) przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2022 z dnia 16 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumabum) ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym”.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2022 z dnia 16 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumabum) ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35) natalizumabem podawanym podskórnio”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.12.2022 pn. „Tysabri (natalizumab) w postaci podskórnej w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z 29 kwietnia 2022 r.