



Rekomendacja nr 97/2023

z dnia 5 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsziane (ICD-10: G35)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsziane (ICD-10: G35)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Tysabri (natalizumab) jest aktualnie finansowany w programie lekowym B.29 w postaci do podania dożylnego (TYS_IV). Oceniany wniosek dotyczy natalizumabu w postaci do podania podskórnego (TYS_SC), który zgodnie z założeniami ma stanowić opcję w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozszianego (RRMS) w II linii leczenia lub szybko rozwijającej się postaci RRMS (RES – ang. rapidly evolving severe), w przypadku, gdy u pacjentów występuje [redacted].

Wzięto pod uwagę, że aktualnie opcją terapeutyczną jest fingolimid (FIN, Gilenya/Gaxenim); kladrybina (CLA, Mavenclad) oraz dodatkowe: interferon beta-1a podawany domięśniowo (INF30, Avonex); interferon beta-1a podawany podskórnym (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), które są dostępne w programie lekowym.

Z uwagi na brak badań porównujących TYS_SC z komparatorami w analizie ujęto badania w których wykorzystywano TYS_IV, co nie odpowiada w pełni problemowi decyzyjnemu (postać podskórna leku, podanie S.C. w przypadku utrudnionego dostępu do żył). W rekomendacji wzięto pod uwagę badania z najwyższego poziomu wiarygodności dla porównań TYS_IV z komparatorami głównymi: fingolimid (FIN) i kladrybina (CLA), tj. pojedynczo zaślepionego badania IV fazy RCT REVEAL i dwóch badań obserwacyjnych Kalincik 2017 i Signori 2020, a także na przeprowadzonej przez wnioskodawcę aktualizacji meta-analizy sieciowej Samjoo 2020.

Wyniki badania potwierdzają skuteczności leczenia natalizumabem. Niemniej należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie tej analizy z uwagi na ujęcie innej postaci leku niż wnioskowana.

Analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana technologia jest droższa od technologii opcjonalnych. Oszacowany wskaźnik ICUR znajduje się w przedziale [redacted] więc terapia jest nieopłacalna.

W przypadku komparatorów głównych ICUR wynosi dla FIN [redacted], a dla CLA [redacted]. Zgodnie z analizą wpływu na budżet prognozowany wzrost wydatków związany z finansowaniem produktu Tysabri (natalizumab), z perspektywy NFZ, sięga w [redacted] ok.: [redacted]. Obie te analizy charakteryzują się ograniczeniami, również wyływającymi z niepewności wnioskowania na podstawie analizy klinicznej. Natomiast przedstawione dowody nie uzasadniają dodatkowego wpływu na budżet. Wprowadzenie terapii w innej postaci farmaceutycznej należy rozpatrywać także w kontekście wygasania wyłączności rynkowej.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne PBAC 2023 i HAS 2021 dotyczące stosowania leku Tysabri (natalizumab) w podaniu podskórnym w leczeniu stwardnienia rozsianego jednak nie dotyczą wnioskowanego wskazania.

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 czas do rozpoczęcia terapii technologią wnioskowaną oraz na wyniki wpływu na budżet płatnika.

Przedmiot wniosku

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

- TYSABRI, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułko-strzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [redacted]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [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 rozsianym 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 postaci 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).

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.

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 Rozsianym 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 Rozsianego (*MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation*), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

W przypadku pacjentów z [REDAKTOWANE] eksperci oszacowali wielkość populacji na 70-150 pacjentów dla subpopulacji [REDAKTOWANE] i na 10-15 pacjentów dla subpopulacji [REDAKTOWANE]

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce leczenie SM finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.29. jednak co wymaga podkreślenia substancje czynne ujęte w tym programie nie są refundowana we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym, [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla natalizumabu wskazał komparatory główne (podstawowe): fingolimid (FIN, Gilenya/Gaxenim); kladrybina (CLA, Mavenclad) oraz dodatkowe: 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). Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

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 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 u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w PRMS o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów z:

1. wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (*ang. disease modifying therapy, DMT*) lub

2. 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.

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.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił obszerną liczbę publikacji jednak brakowało w niej badań porównujących interwencję wnioskowaną, tj. TYS_SC z komparatorami. W związku z tym w niniejszej rekomendacji oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) skupiono się na badaniach z najwyższego poziomu wiarygodności, gdzie interwencją ocenianą był TYS_IV, który porównano z komparatorami głównymi, tj.:

- fingolimodem (FIN) - RCT REVEAL (Butzkueven 2020) badanie randomizowane, IV fazy, pojedynczo zaślepione wieloośrodkowe, w układzie grup równoległych (brak informacji na temat podejścia do testowanej hipotezy; badanie przedwcześnie zakończone - zbyt powolna rekrutacja). Liczba pacjentów N=108, okres obserwacji - do 64 tygodnie;
- kładrybiną (CLA) - Kalincik 2017 (kohortowe badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe - dane z bazy MSBase. Liczba pacjentów kohorta CLA: 37, TYS_IV: 1 410) i Signori 2020 (kohortowe retrospektywne, badanie obserwacyjne, międzynarodowe, wieloośrodkowe. Liczba pacjentów CLA: 945, TYS_IV: 149).

Ponadto opisano przeprowadzoną przez wnioskodawcę aktualizację meta-analizy sieciowej Samjoo 2020 (do przeglądu włączono 82 badania, z których 34 spełniły kryteria włączenia do meta-analizy sieciowej), w której porównywano skuteczność OFA do innych leków modyfikujących przebieg choroby (także TYS_IV - badanie AFFIRM) w leczeniu pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym.

Ryzyko błędu systematycznego badania RCT REVEAL oceniano wg Cochrane Collaboration i zostało ono ocenione jako wysokie. 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. Ocenę metaanalizy sieciowej Samjoo 2020 przeprowadzono przy pomocy skali AMSTAR 2 i końcową ocenę jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego wskazano jako umiarkowaną.

Szczegółowy opis badań włączonych do przeglądu systematycznego został ujęty w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL).

Skuteczność

TYS IV vs FIN (REVEAL)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść TYS_IV odnotowano dla:

- średniej skumulowanej liczby nowych zmian GD+ w przeliczeniu na skan (SE) w 12. (TYS_IV 0,68 vs FIN 2,27), 16. (TYS_IV 0,70 vs FIN 2,44), 20. (TYS_IV 0,72 vs FIN 2,53), i 24. tyg. badania (TYS_IV 0,72 vs FIN 2,60), redukcja odpowiednio o 70%, 71%, 72% i 72%;
- skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 2 GD+ nowych zmian [%] TYS_IV 11,54% vs FIN 48,48%; HR=0,25 [95%CI: 0,09; 0,68], p=0,007 i ≥ 3 TYS_IV 10,02 vs FIN 41,38%; HR=0,24 [95%CI: 0,08; 0,77], p=0,016;
- skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w czasie badania, [%] TYS_IV 1,9% vs FIN 22,3%; HR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,64], p=0,017;
- roczny wskaźnik rzutów (ARR) w czasie badania – TYS_IV 0,02 [95%CI: 0,00; 0,13] vs 0,20 [95%CI: 0,11; 0,37]; HR=0,09 [0,01; 0,72], p=0,023.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami dla: 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.

TYS IV vs CLA (Kalincik 2017)

Wykazano, że stosowanie CLA w porównaniu do TYS_IV wiąże się z IS 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) i wyższym prawdopodobieństwem poprawy niepełnosprawności potwierdzonej po 6 miesiącach, (HR=4 [95%CI: 1,8; 9,2], p=0,00099).

TYS IV vs CLA (Signori 2020)

Wykazano, że stosowanie CLA (zarówno w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie w dawce 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) w porównaniu do TYS_IV wiąże się z IS wyższym rocznym wskaźnikiem rzutów (ARR dla obu dawek CLA 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 IS różnic pomiędzy CLA (w dawce 3,5 mg/kg jak i łącznie dawką 3,5 mg/kg i 5,25 mg/kg) a TYS_IV 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.

Bezpieczeństwo

TYS IV vs FIN (REVEAL)

Wykazano, że stosowanie TYS_IV vs FIN wiąże się z IS 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 [mediana dla TYS_IV 40,1 (7,1–64,7) tygodni, a dla FIN 36,7 (7,0–64,1) tygodni]

Nie odnotowano IS różnic dla 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.

TYS IV vs CLA (w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych włączonych do AKL wnioskodawcy)

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono IS różnic pomiędzy TYS_IV a CLA pod względem częstotliwości występowania: ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych oraz jakichkolwiek zdarzeń/działań niepożądanych.

Dodatkowe badania

Badanie NEXT-MS

Celem badania była ocena pacjentów z RRMS, którzy zmieniali leczenie TYS_IV na TYS_SC. Autorzy badani wywnioskowali, że minimalne stężenia natalizumabu mogą się zmniejszyć po zmianie natalizumabu podawanego dożylnie na podawanie podskórne. Autorzy zalecają monitorowanie najniższych stężeń leku u pacjentów z niskim stężeniem natalizumabu podczas leczenia dożylnego, pacjentów z wyższym wskaźnikiem BMI oraz u pacjentów, u których zastosowano wydłużone przerwy w leczeniu, podczas zmiany drogi podania natalizumabu z dożylnego na podanie podskórne.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Tysabri działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są: Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych; reakcja związana z infuzją; nudności; zmęczenie; zawroty głowy; ból stawów.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tysabri na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej ChPL Tysabri. Postać podskórna natalizumabu nie jest zarejestrowana w FDA.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż badania włączone do analizy dotyczyły natalizumabu podawanego dożylnie, a więc innej postaci niż wnioskowana, tj. podskórna.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w AWA oraz Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

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 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

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.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Tysabri (natalizumab, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; TYS_SC) [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE], którzy spełniają kryteria programu lekowego B.29: Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35), została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-żyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: główne: fingolimid (FIN); kladrybina (CLA) oraz dodatkowe: interferon beta-1a podawany domięśniowo (INF30); interferon beta-1a podawany podskórnie (INF44); interferon beta-1b (INF1b); peginterferon beta-1a (PEG); octan glatirameru (GA); fumaran dimetylu (DMF); teryflunomid (TER); ofatumumab (OFA); ponesimod (PON); ozanimod (OZA);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) oraz perspektywa społeczna;
- horyzont czasowy: dożywni [50-letni], w analizie wrażliwości - 30-letni;
- uwzględnione kategorie kosztów: interwencja; technologie opcjonalne; podanie; diagnostyka i monitorowanie terapii; leczenie rzutu choroby; leczenie zdarzeń niepożądanych; opieka wspomagająca (koszty pośrednie);

- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie TYS_SC w miejsce któregośkolwiek komparatora wiąże się z [REDACTED] kosztami leczenia. Oszacowany ICUR, progowa cena zbytu netto (pCZN) i progowa cena hurtowa brutto (pCHB) dla porównania TYS_SC względem komparatorów wynoszą:

- FIN – [REDACTED]
- CLA – [REDACTED]
- NF30 – [REDACTED]
- INF44 – [REDACTED]
- INF1b – [REDACTED]
- PEG – [REDACTED]
- GA – [REDACTED]
- DMF – [REDACTED]
- TER – [REDACTED]
- OFA – [REDACTED]
- PON – [REDACTED]
- OZA – [REDACTED]

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

Wyniki dla perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Zgodnie z wynikami z perspektywy społecznej dla większości porównań ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, wyjątki stanowią porównania z CLA; GA; OFA i PON.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- analizę deterministyczną – w ramach której testowano łącznie 138 scenariuszy (m.in. w zakresie czasu trwania i warunków zakończenia leczenia; współczynników częstości występowania rzutów choroby, progresji choroby wyrażonej EDSS; użyteczności stanów zdrowia). Największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej ma:

[REDACTED]

- probabilistyczna analiza wrażliwości (1 000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że TYS_SC jest terapią kosztowo opłacalną dla porównania ze wszystkimi technologiami wynosi [redacted]. Dla porównań parami największe prawdopodobieństwo efektywności kosztowej jest w przypadku porównania [redacted], a najmniejsze z [redacted]. Pozostałe wyniki znajdują się w AWA.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, iż analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, dotyczących w szczególności: niskiej jakości danych literaturowych; konstrukcji modelu (przebieg choroby modelowany wyłącznie dla jednej linii leczenia); nieaktualności założeń i struktury kosztów dotyczących zarządzania chorobą.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

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 2023 r., poz. 826 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.

Zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Agencja, z uwagi na zakwestionowane oszacowania wnioskodawcy, przeprowadziła obliczenia własne urzędowej ceny zbytu (UCZ) w porównaniu z technologią o najlepszym współczynniku CUR:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri (natalizumab podawany podskórnie, SC; TYS_SC) [REDACTED]

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), przyjęto, że perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri w ramach wnioskowanego wskazania wpłynie na wydatków płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED] Największy wpływ na wyniki oszacowań ma [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (140 scenariuszy) obejmującą m.in. alternatywne scenariusze dla wartości związanych z możliwością stosowania kilku leków przez jednego pacjenta, alternatywnych wartości parametrów wyłącznie dla scenariusza prawdopodobnego analizy. Największy wpływ na wyniki oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę [REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe scenariusze analizy miały marginalny wpływ na wartość oszacowań.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związana jest w szczególności z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej i ekonomicznej.

Pozostały opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza się uwag do zapisu programu lekowego.

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.

Wdrożenie rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę (przyjęcie założenia redukcji kosztu leków na poziomie 15% oraz objęcia refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej) w jego ocenie [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania, zawężonego do wytycznych wydanych po 2021 r., tj. po dacie rejestracji ocenianej interwencji, odnaleziono 2 dokumenty: NICE (NICE 2022) oraz stanowisko polskich ekspertów klinicznych z 2022 r. (PTNeuro 2022).

W opublikowanych dokumentach nie odniesiono się do postaci farmaceutycznej, drogi podania natalizumabu oraz do sposobu postępowania w przypadku [REDAKTOWANE] podaniem natalizumabu, czy innych terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying therapy, DMT).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje dotyczących stosowania leku Tysabri (natalizumab) w podaniu podskórnym w leczeniu stwardnienia rozsianego PBAC 2023 i HAS 2021. Wskazania, dla których wydano ww. dokumenty nie są zbieżne z wnioskowanym wskazaniem, ponieważ nie odnoszą się do [REDAKTOWANE]

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.24.2023.20.JWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” 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 2023 r., poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2023 z dnia 4 września 2023 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2023 z dnia 4 września 2023 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”
2. Raport OT.423.1.28.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)””; data ukończenia: 24 sierpnia 2023 r.