



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych
ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.

Rada nie akceptuje przedstawionej [REDAKTOWANE] i uważa, że powinien zostać ustalony [REDAKTOWANE], który zapewni kosztowo efektywny sposób finansowania.

[REDAKTOWANE]

Uzasadnienie

Tysabri (natalizumab) jest znanym i ze względu na skuteczność akceptowanym na całym świecie, dość drogim lekiem, stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego. Wysoka skuteczność Tysabri wiąże się z jego specyficznym działaniem: poprzez blokowanie integryny alfa 4 ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie Tysabri podawanym raz w miesiącu, prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Ma to wpływ na mniejszą liczbę hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia, co jest szczególnie ważne dla chorych w młodym wieku, których najczęściej atakuje ta nieuleczalna choroba.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (CD-10 G35.0)”. Wnioskowane wskazanie wynikające ze złożonej propozycji programu lekowego to:

[REDAKTOWANE]



[REDAKTOWANE]
Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca wystąpił o utworzenie odrębnej grupy limitowej, [REDAKTOWANE].

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. Przyczyna choroby jest nieznaną, wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną.

W Polsce SM występuje u 40-60/100 000 osób. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. SM ujawnia się najczęściej w wieku 20-40 lat, ale może wystąpić również w starszym wieku. Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe: leczenie rzutu choroby, leczenie modyfikujące przebieg choroby, leczenie objawowe.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tysabri zawiera substancję czynną natalizumab, która jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii.

Tysabri jest zarejestrowany w procedurze centralnej od 27.06.2006 r. Wskazania rejestracyjne odpowiadają wskazaniu wnioskowanemu (zgodnie z zapisem programu lekowego).

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywę do natalizumabu eksperci wskazali inne leki modyfikujące przebieg choroby: interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru (obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”), a także fingolimod (finansowany od 1 stycznia 2013 r. w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G)).” Dodatkowo jako technologia alternatywna wskazywany został także mitoksantron - lek immunosupresyjny.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę kliniczną, której celem było porównanie efektywności natalizumabu z następującymi komparatorami: placebo (BSC), interferonami beta 1 a i 1 b (INF β -1a, INF β -1b), octanem glatirameru (GA) oraz fingolimodem (FNG) w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 16 pierwotnych badań z randomizacją. Dwa badania bezpośrednio porównywały natalizumab z placebo: jedno porównywało natalizumab w monoterapii z placebo (AFFIRM), a drugie natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta 1a z placebo w skojarzeniu z interferonem beta 1a (SENTINEL). Pozostałe 14 RCT włączonych do analizy głównej wykorzystano dla porównania pośredniego natalizumabu z fingolimodem, interferonami beta (bez rozróżnienia na interferon beta 1a i 1b) i octanem glatirameru:

- 2 RCT dla FNG: FNG vs PLC (FREEDOMS), FNG vs INF β (TRANSFORMS),
- 6 RCT INF β vs PLC (Knobler 1993, IMPROVE, INFB MS, MSCRG, PRISMS, Wroe 2005),
- 3 RCT INF β vs GA (BEYOND, REGARD, Calabrese 2012),
- 3 RCT GA vs PLC (Bornstein 1987, Comi 2001, Johnson 1995).

W 2-letnim horyzoncie czasowym, w porównaniu bezpośrednim, wykazano przewagę natalizumabu nad placebo pod względem punktów końcowych:

- ryzyko rzutu choroby
 - roczny wskaźnik rzutu (średnia):
 - AFFIRM: 0,23 (NAT) vs 0,73 (PLC), MD95%CI= -0,50 [-0,63; -0,37], p<0,001 (I linia leczenia, populacja ogólna pacjentów z różnym stopniem aktywności SM);
 - AFFIRM: 0,28 (NAT) vs 1,46 (PLC), MD95%CI= -1,18 [-1,88; -0,48], p<0,001 (I linia leczenia, wyodrębniona retrospektywnie populacja pacjentów z szybko postępującą chorobą, o wysokiej aktywności – populacja RES);

- SENTINEL: 0,34 (NAT+INFβ) vs 0,75 (PLC+ INFβ), MD95%CI=-0,41 [-0,51; -0,31], p=0,001 (II linia leczenia, populacja pacjentów, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania terapii interferonami przez 12 mies – populacja SOT);
- niewystąpienie rzutu (% pacjentów):
 - AFFIRM: 72 (NAT) vs 46 (PLC), OR95%CI= 3,04 [2,29; 4,03], RD95%CI=0,26 [0,20; 0,33], NNT95%CI= 4 [4; 6], p< 0,001 (I linia leczenia, populacja ogólna);
 - AFFIRM: 68 (NAT) vs 23 (PLC), OR95%CI= 7,21 [3,62; 14,38], RD95%CI=0,46 [0,33; 0,59], NNT95%CI= 3 [2; 4], p< 0,001 (I linia leczenia, populacja RES);
 - SENTINEL: 61 (NAT+INFβ) vs 37 (PLC+INFβ), OR95%CI= 2,63 [2,07; 3,32], RD95%CI=0,24 [0,18; 0,29], NNT95%CI= 5 [4; 6], p< 0,001 (II linia leczenia, populacja SOT);
- progresja choroby w skali EDSS:
 - całkowita zmiana wyniku EDSS (średnia)
 - AFFIRM: 0,04 (NAT) vs 0,41 (PLC), MD95%CI=-0,37 [-0,52; -0,22], p< 0,001 (I linia leczenia, populacja ogólna); brak danych dla populacji RES;
 - SENTINEL: 0,15 (NAT+INFβ) vs 0,30 (PLC+INFβ), MD95%CI=-0,15 [-0,27; -0,03], p= 0,011 (II linia leczenia, populacja SOT);
 - utrwalona progresja SM utrzymująca się przez 12 tygodni (% pacjentów):
 - AFFIRM: 17 (NAT) vs 29 (PLC), OR95%CI= 0,51 [0,37; 0,70], RD95%CI=-0,12 [-0,18; -0,06], NNT95%CI= 9 [6; 17], p< 0,001 (I linia leczenia, populacja ogólna);
 - AFFIRM: 14 (NAT) vs 29 (PLC), OR95%CI= 0,40 [0,19; 0,81], RD95%CI=-0,15 [-0,28; -0,03], NNT95%CI= 7 [4; 39], p= 0,029 (I linia leczenia, populacja RES);
 - SENTINEL: 23 (NAT+INFβ) vs 29 (PLC+INFβ), OR95%CI= 0,74 [0,57; 0,96], RD95%CI=-0,06 [-0,11; -0,01], NNT95%CI= 18 [10; 130], p=0,02 (II linia leczenia, populacja SOT);
 - nieaktywne SM z uwzględnieniem progresji wg EDSS utrzymującej się przez 24 tygodnie (% pacjentów)
 - AFFIRM: 38 (NAT) vs 8 (PLC), OR95%CI= 6,70 [4,31; 10,41], RD95%CI=0,29 [0,24; 0,34], NNT95%CI= 4 [3; 5], p< 0,0001 (I linia leczenia, populacja ogólna);
 - AFFIRM: 27 (NAT) vs 2 (PLC), OR95%CI= 21,89 [2,93; 163,34], RD95%CI=0,26 [0,18; 0,34], NNT95%CI= 4 [3; 6], p< 0,0001 (I linia leczenia, populacja RES);
 - brak danych dla II linii leczenia (populacja SOT).

Stosowanie NAT w porównaniu z PLC we wszystkich ocenianych populacjach wiąże się również z istotną statystycznie redukcją nowych lub powiększających się zmian demielinizacyjnych widocznych w obrazach MRI oraz poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 i VAS (dla populacji RES dane dostępne z abstraktu konferencyjnego).

W 2-letnim horyzoncie czasowym, w porównaniu pośrednim, wykazano przewagę natalizumabu nad aktywnymi komparatorami dla populacji ogólnej (fingolimod, interferon beta, octan glatirameru) pod względem redukcji częstości rzutów, natomiast pod względem wpływu na progresję choroby uzyskane wyniki są niejednoznaczne: średnia zmiana EDSS w trakcie terapii NAT była niższa niż w trakcie terapii FNG, ale nie różniła istotnie statystycznie od pozostałych interwencji (INFβ i GA). W przypadku NAT i FNG wykazano istotne statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów wolnych od objawów choroby aktywnej, natomiast dla pozostałych opcji terapeutycznych (INFβ, GA) ten punkt końcowy nie był raportowany. Według analizy wnioskodawcy, dane z badań obserwacyjnych wskazują, że wzajemne różnice pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej, będą również utrzymywać się u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, czyli w podgrupie uprzednio nieskutecznie leczonej innymi lekami immunomodulującymi (SOT), jak również w podgrupie z szybko postępującą postacią choroby (RES).

Skuteczność praktyczna

Wyniki skuteczności praktycznej dotyczą pierwszej i drugiej linii leczenia i wydają się spójne z wynikami uzyskanymi eksperymentalnie (AFFIRM). Wskazują na niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie bezpośredniego porównania natalizumabu (NAT) z placebo nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami odnośnie do utraty z badania ogółem, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) oraz szansy wystąpienia ciężkich AE. Jednocześnie szczegółowa analiza bezpieczeństwa wskazała, że monoterapia NAT zwiększała częstość występowania: zmęczenia, reakcji alergicznych, reakcji uogólnionych po podaniu leku, dreszczy, infekcji pochwy oraz infekcji skóry. W I linii leczenia raportowano 2 zgony w grupie pacjentów leczonych NAT lub interferonem w skojarzeniu z placebo w II linii leczenia, wykluczono jednak związek tych zgonów z otrzymywaną terapią. W trakcie stosowania terapii skojarzonej NAT+INFβ odnotowano 2 przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Na podstawie porównania pośredniego z aktywnymi komparatorami nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny, jak również z powodu AE.

Wg ChPL w badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata, 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 z kontrolą placebo u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem w zalecanej dawce największą częstość działań niepożądanych stwierdzano dla: zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

Wg ChPL oraz doniesień literaturowych stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem Tysabri.

Producent leku Tysabri zaprojektował i wdrożył plany zarządzania ryzykiem, w którym monitorowane są m.in. 3 główne kwestie dotyczące: liczby infuzji, reakcji nadwrażliwości oraz tworzenia się przeciwciał i rozwój PML.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Tysabri w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w grupie dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych, z szybko postępującą postacią SM (populacja RES) oraz dorosłych pacjentów nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (populacja SOT) w warunkach polskich. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności przy pomocy modelu Markowa w 60-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki dla populacji RES:

ICUR dla porównania natalizumabu z interferonem beta z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Dla porównania natalizumabu z octanem glatirameru ICUR z perspektywy NFZ

Dla porównania natalizumabu z BSC ICUR z perspektywy NFZ

Wyniki dla populacji SOT:

Dla porównania natalizumabu z octanem glatirameru ICUR z perspektywy NFZ [REDACTED]

Dla porównania natalizumabu z fingolimodem ICUR z perspektywy NFZ [REDACTED]

Dla porównania natalizumabu z BSC ICUR z perspektywy NFZ [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe (przy progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł) dla natalizumabu uzyskane w wyniku analizy CUA.

[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]

Ze względu na to, że jedynym RCT dotyczącym stosowania natalizumabu w leczeniu chorych na SM po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT – II linia leczenia) jest badanie SENTINEL, w którym porównywano natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta vs. interferon beta, należy uznać, że nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej, tj. monoterapii natalizumabem (zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego) nad refundowanymi komparatorami. W tej sytuacji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku, w związku z czym wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia oszacowań ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz kosztów stosowania komparatorów i uzyskanych wyników zdrowotnych, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowana o jakość (QALY), u stosujących dane interwencje pacjentów (CUR). Wnioskodawca przeprowadził kalkulację ceny zbytu netto za jedno opakowanie natalizumabu, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najkorzystniejszego ze współczynników CUR komparatorów. Tak oszacowana cena z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED], z perspektywy wspólnej [REDACTED], natomiast z perspektywy społecznej [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet, której celem była prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Tysabri w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich. W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący – brak refundacji natalizumabu oraz nowy – pozytywna decyzja odnośnie do refundacji natalizumabu. Założono, że natalizumab utworzy nową grupę limitową.

Inkrementalne koszty związane z wprowadzeniem refundacji natalizumabu z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w latach 2013, 2014 i 2015 oszacowano na odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED], zaś z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) na [REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) dla płatnika publicznego, wskazują środki finansowe w wysokości [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z których 3 są pozytywne zarówno dla stosowania natalizumabu w populacji RES (I linia leczenia), jak i populacji SOT (II linia leczenia): PTN Bartosik-Psujek 2012, Panel Ekspertów Europa Fazekas 2012, Australia RAGCP 2011. Brytyjska rekomendacja NICE 2007 rekomenduje stosowanie natalizumabu jedynie w populacji RES. Wg rekomendacji brak jest bezpośrednich dowodów na kliniczną efektywność monoterapii natalizumabem w populacji SOT. Niemniej jednak pacjenci obecnie leczeni powinni mieć możliwość kontynuowania terapii. Francuska rekomendacja Prescire 2007 jest negatywna dla obu linii leczenia („nieakceptowalne”) i zwraca uwagę na niedoskonałości oceny skuteczności i potencjalne ryzyko zdarzeń śmiertelnych przy długoterminowym stosowaniu.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. Francuskie rekomendacje HAS 2007 i HAS 2010 są pozytywne dla stosowania natalizumabu w obu populacjach. Brytyjska rekomendacja NICE 2007 rekomenduje finansowanie natalizumabu jedynie w populacji RES, nie rekomenduje w populacji SOT ze względu na brak efektywności kosztowej. Szkocka pozytywna rekomendacja SMC 2007 odnosi się tylko do populacji RES, podobnie australijska pozytywna rekomendacja PBAC 2007 i kanadyjska rekomendacja CED 2011, która ze względu na ograniczoną skuteczność natalizumabu rekomenduje jego finansowanie w ramach Exceptional Access Program zamiast Ontario Drug Benefit (ODB) program. Kanadyjska rekomendacja CADTH 2009 rekomenduje finansowanie natalizumabu w populacji RES, ale w III linii leczenia lub przy przeciwwskazaniach do stosowania lub nietolerancji innych leków immunomodulujących.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada uważa za stosowne utworzenie jednego programu leczenia drugiej linii stwardnienia rozsianego w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-24/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”, grudzień 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia RP w dniu 07.01.2013 r.