

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności
zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia
rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab
(Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia
gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Rada uznała, że w perspektywie potencjalnie śmiertelnych powikłań zależnych od długości terapii produktem leczniczym Tysabri®, przedstawione dowody na bezpieczeństwo terapii mają zdecydowanie zbyt krótki horyzont czasowy. Ponadto, stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem, kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. W związku z powyższym, Rada nie znalazła podstaw do zakwalifikowania tego świadczenia jako gwarantowanego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8363-91/GB/09) z dnia 21 października 2009 r.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex, SM*; ang. *multiple sclerosis, MS*) jest przewlekłą, zapalną, demielinizacyjną chorobą centralnego układu nerwowego, w której dochodzi do wieloogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej. SM występuje najczęściej u młodych dorosłych, dwa razy częściej u kobiet. W początkowym okresie u 80% chorych przebiega pod postacią rzutów i remisji. U ok. 30% pacjentów z SM, pomimo intensywnego leczenia, występują częste rzuty, niekiedy na tle progresji objawów. Szacuje się, że w Polsce choruje ok. 40tys osób.¹

Zmiany w obrębie OUN charakterystyczne dla SM prowadzą do zaburzeń przewodzenia przez neurony oraz objawów takich jak: osłabienie, niedowład, utrata czucia, utrata wzroku, podwójne widzenie oraz problemy z utrzymaniem równowagi. Wykazano, iż u dwóch na pięciu pacjentów występują tylko łagodne objawy, podczas gdy u większości (54%) stwierdza się znaczną niesprawność. Ponadto, dochodzi do pogorszenia się funkcji poznawczych.¹

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne SM: nawracająco-ustępująca (relapsing remitting MS; RRMS), pierwotnie postępująca (primary progressive MS; PPMS), wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch poprzednich (secondary progressive MS; SPMS) oraz pierwotnie postępująca z rzutami (progressive relapsing MS; PRMS). Oprócz czterech wymienionych, mogą występować jeszcze inne postacie, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową.¹

Obecny standard kliniczny

Leczenie hamujące postęp SM opiera się na terapii immunomodulującej i immunosupresyjnej za pomocą Interferonu beta (interferon beta-1a, beta-1b), octanu glatirameru, leków immunosupresyjnych (m.in. mitoksantron, cyklofosfamid). W wybranych, specjalnych przypadkach stosuje się również plazmaferezę lub dożylną immunoglobulinę.²

Opis świadczenia

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł 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). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg.³

Natalizumab zarejestrowany jest do stosowania w monoterapii, w celu modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, w następujących grupach pacjentów z wysoką aktywnością choroby, pomimo leczenia beta-interferonem lub z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Wskazania rejestracyjne pokrywają się z zaproponowanymi kryteriami włączenia do programu zdrowotnego.^{3,1}

Natalizumab podaje się w dawce 300mg w postaci infuzji trwającej ok. 1h, pod kontrolą lekarza, co 4tyg.³

Efektywność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawiono jedno wieloośrodkowe badanie RCT III fazy o okresie obserwacji 116tyg., porównujące natalizumab do placebo. Pacjenci którzy stosowali interferon beta albo octan glatirameru do 6 miesięcy od rozpoczęcia badania RCT lub stosowali te leki dłużej niż 6mies. byli wyłączeni z badania, stąd populacja wnioskowana może nie pokrywać się z tą w badaniu RCT.

W ciągu 2 lat obserwacji, natalizumab zmniejszał ryzyko wystąpienia rzutu SM – RR 0,51 (95% CI: 0,44-0,61) NNT 4 oraz częściej powodował stabilizację choroby – RR 0,59 (95% CI: 0,46-0,76) NNT 8.⁴

Badania nad jakością życia, przeprowadzone za pomocą kwestionariusza SF-36, również wykazały przewagę natalizumabu w osiągnięciu predefiniowanej, klinicznie istotnej poprawy jakości życia: RB 1,48 (95% CI: 1,12-1,96) NNT 12 dla komponentu fizycznego i RB 1,32 (95% CI: 1,04-1,69) NNT 14 dla komponentu psychicznego kwestionariusza.⁴

Przedstawiono również porównanie pośrednie natalizumabu z interferonem beta, wykonane metodą Buchera, gdzie raportowano przewagę natalizumabu w zakresie ryzyka wystąpienia rzutu SM – RR 0,61 (CI 95%: 0,51-0,73) ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości rzutów ani progresji choroby.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania natalizumabu w okresie dłuższym niż 2 lata nie są dostępne. Kontynuacja leczenia wykraczająca poza ten okres powinna być rozważona jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka.³

EMA i FDA przestrzegają przed ryzykiem wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), której ryzyko zwiększa się wraz z ilością przyjętych dawek natalizumabu. Od lipca 2006 do stycznia 2010 na świecie stwierdzono 31 przypadków PML, co daje skumulowany wskaźnik PML 1/1000 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 30 dawek leku.^{5,6}

Zgodnie z ChPL, do częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem natalizumabu należą: bóle i zawroty głowy, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy ogólne, objawy nadwrażliwości i są to głównie działania związane z podaniem leku. Ponadto, często dochodzi do infekcji układu moczowego oraz zapaleń nosa i gardła.³

Analiza bezpieczeństwa kilku dostępnych badań RCT wykazała częstsze niż w przypadku placebo występowanie: niepożądanych reakcji związanych z podaniem leku, zmęczenia, niepokoju, reakcji alergicznych, zapalenia pochwy.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Roczny koszt terapii natalizumabem wynosi ok. ■ tys złotych.⁴

Przedstawiona analiza ekonomiczna, przeprowadzona w horyzoncie dożywotnim, oparta na analizie efektywności klinicznej, wskazywała na koszt ok. 770tys złotych/QALY w porównaniu do placebo i ok. 815tys złotych/QALY w porównaniu do interferonu beta. Analiza wrażliwości nie zidentyfikowała scenariuszy, dla których ICUR zbliżyłby się do granicy kosztowej efektywności w Polsce.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika wskazywała na dodatkowe wydatki NFZ na poziomie ok. 1,68mln złotych w pierwszym roku, ok. 5mln w drugim i ok. 8mln złotych w trzecim roku finansowania natalizumabu ze środków publicznych.⁴

Biorą pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim nieustalone bezpieczeństwo terapii oraz dysproporcję pomiędzy kosztami i efektami klinicznymi terapii, Rada zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Opis Programu Terapeutycznego „Leczenie preparatem natalizumab (Tysabri) chorych ze stwardnieniem rozsianym o wysokim ryzyku szybkiego postępu niepełnosprawności” opracowanego przez Prof. dr n. med. Danutę Gryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii
2. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. *Nervenarzt*; 77: 1506-18
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Questions and answers on the review of Tysabri (natalizumab) Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004; 21 January 2010 EMA/27573/2010
6. FDA Drug Safety Communication: Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with the use of Tysabri (natalizumab) 02-05-2010