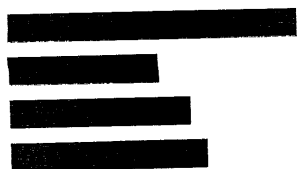


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

# **NATALIZUMAB W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Wersja 1.00



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

Indeks skrótów .....	5
<b>1. Wstęp .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel .....	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	9
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
2.1. Definicja .....	12
2.2. Epidemiologia .....	12
2.3. Etiopatogeneza .....	13
2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby .....	14
2.5. Kryteria rozpoznania .....	16
2.6. Leczenie .....	18
2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów .....	20
2.8. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia .....	22
2.8.1. Etiologia i objawy kliniczne .....	22
2.8.2. Diagnostyka .....	23
2.8.3. Leczenie i czynniki rokownicze .....	24
<b>3. Leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego .....</b>	<b>25</b>
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	26
3.2. Rzeczywista praktyka kliniczna w Polsce .....	30
3.3. Nowe leki w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego .....	31
3.4. Podsumowanie .....	32
<b>4. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów .....</b>	<b>34</b>
4.1. Natalizumab (Tysabri®) .....	34
4.2. Interferony beta .....	35
4.2.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®) .....	35
4.2.2. Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®) .....	37
4.3. Octan glatirameru (Copaxone®) .....	39
4.4. Fingolimod (Gilenya®) .....	40
<b>5. Wstępna analiza kliniczna .....</b>	<b>42</b>
5.1. Cel i metodyka .....	42

5.2.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....	42
5.2.1.	Natalizumab.....	43
5.2.2.	Interferony beta.....	46
5.2.3.	Octan glatirameru.....	48
5.2.4.	Fingolimod.....	49
5.2.5.	Porównanie efektywności klinicznej poszczególnych interferonów.....	51
5.3.	Podsumowanie.....	53
<b>6.</b>	<b>Sposoby finansowania terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Leki refundowane w Polsce.....	55
6.2.	Finansowanie natalizumabu.....	56
6.2.1.	Projekt Programu Lekowego.....	56
6.2.2.	Aktualny status refundacyjny w innych krajach europejskich.....	57
6.3.	Rekomendacje finansowe.....	59
<b>7.</b>	<b>Koszty terapii stosowanych w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.....</b>	<b>61</b>
7.1.	Dawkowanie.....	61
7.2.	Koszty terapii.....	61
<b>8.</b>	<b>Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Definiowanie problemu decyzyjnego.....</b>	<b>65</b>
9.1.	Populacja.....	65
9.2.	Interwencja.....	65
9.3.	Komparatory.....	65
9.4.	Punkty końcowe.....	65
<b>10.</b>	<b>Zakres analiz oceny technologii medycznej.....</b>	<b>67</b>
10.1.	Analiza kliniczna.....	67
10.2.	Analiza ekonomiczna.....	69
10.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	69
<b>11.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>77</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>AEs</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )
<b>CO</b>	Próba krzyżowa ( <i>Cross over</i> )
<b>DB</b>	Podwójne zaślepienie ( <i>Double blind</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EFNS</b>	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych ( <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMSP</b>	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> )
<b>FAMS</b>	Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym ( <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>FSS</b>	Skala Ciężkości Zmęczenia ( <i>Fatigue Severity Scale</i> )
<b>GA</b>	Octan glatirameru

<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia zależna od zdrowia ( <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>IFNB</b>	Interferon beta
<b>IgG</b>	Immunoglobuliny G
<b>IRIS</b>	Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej ( <i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i> )
<b>JCV</b>	Poliomawirus JC
<b>LMPCh</b>	Leki / leczenie modyfikujące przebieg choroby
<b>MCS</b>	Ogólne funkcjonowanie psychiczne ( <i>Mental Component Summary</i> )
<b>MD</b>	Różnica średnich ( <i>Mean difference</i> )
<b>MHC</b>	Główny układ zgodności tkankowej ( <i>Major histocompatibility complex</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MSFC</b>	Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>MSIS-29</b>	Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych ( <i>Multiple Sclerosis Impact Scale 29</i> )
<b>MSQoL-54</b>	Międzynarodowy kwestionariusz jakości życia w stwardnieniu rozsianym ( <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument</i> )
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	Narodowa Służba Zdrowia w Szkocji ( <i>National Health Service for Scotland</i> )

<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NMSS</b>	Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego ( <i>National Multiple Sclerosis Society</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie ( <i>Statistically insignificant</i> )
<b>OL</b>	Otwarta próba kliniczna ( <i>Open label</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	Prawdopodobieństwo ( <i>Probability</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PCS</b>	Ogólne funkcjonowanie fizyczne ( <i>Physical Component Summary</i> )
<b>PG</b>	Badanie w grupach równoległych ( <i>Parallel group</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>PPSM</b>	Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive MS</i> )
<b>PRO</b>	Samoocena wyników leczenia ( <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RES</b>	Szybko postępująca postać MS ( <i>Rapidly evolving MS</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRSM</b>	Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting MS</i> )

- SF-36**      Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia  
**(MOS – SF-36)**      (*Medical Outcome Study Short Form 36*)
- SM**      Stwardnienie rozsiane
- SOT**      Populacja nie odpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby  
            (*Suboptimal therapy group*)
- SPSM**      Postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego  
            (*Secondary Progressive MS*)
- WHO**      Światowa Organizacja Zdrowia  
            (*World Health Organization*)



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie aktualnego sposobu leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM), a także określenie roli i miejsca natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®) w tym wskazaniu.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania u chorych z RRSM,
3. Przedstawienie niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów chorujących na SM w Polsce,
4. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z RRSM,
5. Wstępną ocenę kliniczną natalizumabu i alternatywnych terapii stosowanych w RRSM,
6. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych,
7. Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania nowych terapii stosowanych w RRSM,
8. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać natalizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

Zebrane na potrzeby dokumentu dane posłużą zaplanowaniu procesu analiz oceny technologii medycznych dla natalizumabu, które będą stanowić część wniosku o finansowanie tego leku ze środków publicznych.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Polska pod względem liczby chorych na stwardnienie rozsiane (SM) zajmuje jedno z czołowych miejsc w całej Europie. Nieodpłatny dostęp do nowoczesnych terapii SM jest jednocześnie silnie ograniczony w naszym kraju. Ograniczenia te dotyczą przede wszystkim rodzaju finansowanych przez państwo terapii, jak również liczby pacjentów, którzy w danym momencie mogą taką terapię otrzymać, co wynika ze specyfiki refundowania leków w ramach Programu Lekowego (PL).

Aktualnie w ramach świadczeń gwarantowanych pacjentom w I linii oferowany jest interferon beta, a po jego niepowodzeniu lub w przypadku istnienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów, octan glatirameru. Program Lekowy z roku 2012 wskazuje na możliwość stosowania tej terapii do 5 lat. Pacjenci, którzy nie odpowiadają właściwie na leczenie refundowane lub którzy przeszli 5-letni okres terapii, pozbawieni są alternatywnych, aktywnych metod terapeutycznych. Standardy światowe poza wymienionymi, objętymi finansowaniem w Polsce lekami, jako opcjonalne

metody terapeutyczne w RRRSM wymieniają również nowe leki w terapii SM, do których należy natalizumab. W niektórych przypadkach jest on nawet opcją preferowaną. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z szybko postępującą postacią choroby (RES), a także chorych po nieskuteczności dotychczasowej terapii (SOT).

Natalizumab (Tysabri®) jest silnym lekiem o nowoczesnym mechanizmie działania, który uniemożliwia przejście limfocytom autoreaktywnym z krwi do ośrodkowego układu nerwowego, zapobiegając dalszemu postępowi choroby. Efektem działania leku jest przyspieszona regeneracja i stabilizacja uszkodzeń otoczki mielinowej, będących przyczyną powstawania objawów SM. W przypadku terapii natalizumabem po raz pierwszy w historii naturalnego przebiegu choroby stwierdzono, że progresja stwardnienia rozsianego może zostać zatrzymana.

Aktualnie w Polsce nowoczesne terapie w SM nie są w żaden sposób finansowane ze środków publicznych. Dostęp do nich ograniczony jest obecnie wyłącznie do finansowania ze środków prywatnych, pochodzących najczęściej z funduszy zbieranych w ramach działalności charytatywnej na rzecz chorych z SM. Pokrywanie kosztów nowoczesnych leków w SM przez pacjenta na własną rękę jest w praktyce barierą dla większości nieprzekraczalną. Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2011 roku przez Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego (EMSP) w ramach Barometru SM oceniającego jakość życia pacjentów dotkniętych tą chorobą, istnieją znaczne rozbieżności pomiędzy poziomem świadczenia opieki zdrowotnej w Polsce i w większości spośród 33 badanych państw europejskich. Polska mieści się w ostatniej czwórce pod względem oceny ogólnej, nie osiągając nawet 50% najwyższej z przyznanych ocen. Pod względem dostępności leków i terapii Polska znajduje się w ostatniej trójce, przed Bośnią i Hercegowiną oraz Białorusią. **W Polsce jedynie 7% osób z SM otrzymuje leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy w większości państw Europy odsetek ten nie spada poniżej 20%, osiągając 50% na Słowacji czy też 70% w Niemczech, Austrii i na Litwie.** [1] Jednocześnie należy podkreślić, że ułatwienie dostępu pacjentom do nowych i alternatywnych rozwiązań terapeutycznych ma szczególne znaczenie w przypadku SM, które należy do grupy chorób dotyczących osoby w wieku produkcyjnym, tj. pomiędzy 20–40 r.ż., a zatem osoby potencjalnie zdolne do pracy zawodowej. Z ekonomicznego punktu widzenia ograniczenie codziennej funkcjonalności pacjenta wynikające z przebiegu choroby generuje koszty państwa związane z koniecznością wypłacania rent z tytułu niezdolności do pracy, nie pozostaje również bez wpływu na życie zawodowe osób z najbliższego otoczenia chorych, wymagających opieki. Doświadczenia czeskie zebrane w badaniu COMS przeprowadzonym na 1027 pacjentach wskazują, że bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem SM to niespełna 37% wszystkich wydatków związanych z opieką nad chorymi (8 371 € z 22 880 € wszystkich wydatków). [2] Badanie COMS pokazuje wyraźnie, że największe wydatki towarzyszące SM generowane są przez koszty pośrednie, na które składają się wcześniejsze emerytury, renty oraz opieka socjalna. Stanowią one blisko 50% wszystkich zsumowanych kosztów przeznaczanych w Czechach na opiekę nad chorymi z SM (12 672 € z 22 880 € wszystkich wydatków). Realia czeskie, pomimo nieco innych warunków ogólnogospodarczych (wyższe PKB), odzwierciedlają jednak pewien powszechny trend wydatków związanych z terapią SM, a zatem będą znajdowały odzwierciedlenie również w Polsce, w której

z uwagi na silnie ograniczony dostęp do leków różnice pomiędzy wydatkami bezpośrednimi i pośrednimi mogą zaznaczać się jeszcze silniej.

Należy jednocześnie wskazać, że Polska jest obecnie jednym z dwóch krajów europejskich (obok Malty), która w żadnym stopniu nie posiada nieodpłatnego dostępu do terapii NAT (Rozdział 6.2.2), przy czym władze Malty podjęły już decyzję o objęciu refundacją NAT, ale w chwili obecnej trwają negocjacje odnośnie jej warunków. [3]

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty, wprowadzenie do Programu Lekowego nowoczesnego leku w terapii SM pozwoli na zaspokojenie istotnych, dotychczas niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych sporej grupy pacjentów z RRSM, którzy w chwili obecnej nie mają zapewnionego dostępu do skutecznej i optymalnej formy terapii.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Stwardnienie rozсіяne (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozсіяnych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. [4]

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodujących powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Natomiast demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej. [4]

### 2.2. Epidemiologia

Stwardnienie rozсіяne jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby przypada na 29. rok życia. Statystyki opublikowane przez WHO w 2008 roku wskazują, że na świecie choruje około 1,3 mln osób, z czego ok. 630 tys. przypadków w Europie. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje 30 osób na 100 000 mieszkańców, a najwyższą chorobowością cechuje się właśnie Europa (80 na 100 000 osób). Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. Globalnie szacuje się, że zachorowalność na SM wynosi 2,5 na 100 000 osób na rok i stale wzrasta. Największa zachorowalność dotyczy regionów Europy (3,8/100 000 osób na rok). [5, 6] Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozсіяne w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie. [7]

W latach 2008–2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie pilotazowe, w którym analizie poddano wybrane aspekty epidemiologiczne SM. Przebadaną próbę stanowiło łącznie 3881 pacjentów w średnim wieku 40,7 (SD = 11,1) roku, w tym 2494 kobiet (70%) oraz 1030 mężczyzn (30%). Wyniki badania wskazują, że największe ogniska epidemiczne występują w Polsce w województwach lubelskim, wielkopolskim oraz zachodniopomorskim. Średni czas trwania choroby

wynosił 10,2 (SD = 8,8) roku, a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania miało średnio 2,6 roku. [8]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. [4, 5, 9] Mogą się również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednakże zachorowania przed ukończeniem 10. i powyżej 60. roku życia obserwuje się bardzo rzadko [4, 9]

Według danych epidemiologicznych chorobowość związana z SM charakteryzuje się również nierównomiernym rozkładem w zależności od rasy oraz lokalizacji geograficznej – dominuje rasa kaukaska, a częstość występowania choroby wzrasta wraz z odległością od równika. Stwierdza się ponadto ogniska epidemiczne zachorowań na SM, tj. obszary, na których współczynnik chorobowości wynosi kilkukrotnie więcej niż na terenach przyległych. [5, 9]

### 2.3. Etiopatogeneza

Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. O podłożu genetycznym pozwalają wnioskować badania wykazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM. Na udział czynnika infekcyjnego wskazują prace łączące SM z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Istotną rolę wydają się również odgrywać czynniki środowiskowe – zarówno geograficzne, jak również poziom witaminy D i palenie papierosów. [9]

Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów. Najpopularniejsza dotychczas koncepcja autoimmunologiczna mówi, iż za zmiany w obrębie CUN odpowiedzialna jest autoreaktywność układu immunologicznego, skierowana przeciwko elementom CUN: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu nerwowego – aksonom. Uważa się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest T-zależna odpowiedź immunologiczna, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i, w konsekwencji, jej zniszczenia (demyelinizacji), a także bliznowacenia tkanki gleju, uszkodzenia lub przerwania ciągłości aksonów i neurodegeneracji. Obecność blizn jest charakterystyczna dla SM – ich fizjologiczna rola polega na odizolowaniu uszkodzonego regionu, jednak równocześnie znacznie utrudnia procesy naprawcze. W obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, iż wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale

nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM. [9, 10]

## 2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby

Choroba po raz pierwszy została opisana przez Charcota w XIX wieku i już wówczas podkreślano jej najbardziej typową cechę – remisyjno-rzutowy charakter objawów klinicznych. Do dnia dzisiejszego to spostrzeżenie jest aktualne, mimo iż wiedza dotycząca choroby znacznie się rozwinęła.

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów CUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie. [4] Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS, nazywane jest rzutem choroby. [4]

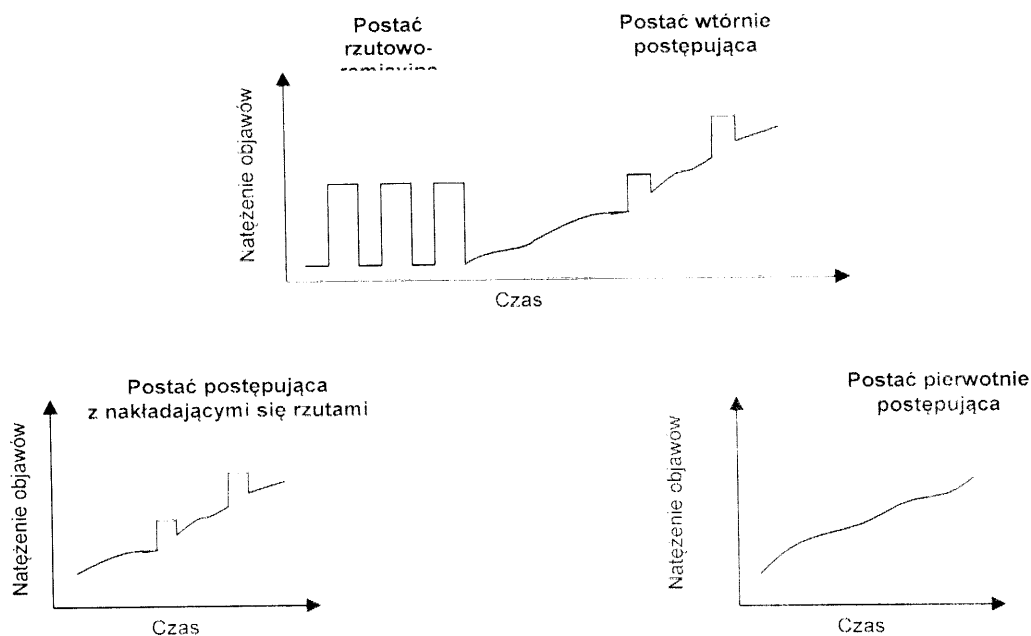
W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [4]

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting SM*, RRSM)
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive SM*, PPSM)
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive SM*, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami (Rysunek 1). [4]

Najczęściej SM ma charakter rzutowo-remisyjny. Dane epidemiologiczne z roku 2008 wskazują, że w Polsce ta postać choroby diagnozowana jest u ok. 71% wszystkich chorujących na stwardnienie rozsiane. Pozostałe typy SM występują rzadziej, stanowiąc odpowiednio w przypadku PPSM 8,4% diagnozowanych przypadków, a w przypadku SPSM 16,8%.

Rysunek 1.  
Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za [9, 11])



Ponadto istnieją warianty stwardnienia rozsianego, charakteryzujące się gorszym rokowaniem niż postać klasyczna. Do tej grupy należą:

- postać Marburga, czyli ciężka, szybko postępująca (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego i ciężkiej niepełnosprawności w ciągu kilku dni lub miesięcy;
- neuropatia Devica – od postaci typowej odróżnia się lokalizacją ognisk demielinizacji wyłącznie w rdzeniu kręgowym; typowo występuje jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania; u pozostałych przebieg ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariacie klasycznym SM. [4]

W naturalnym przebiegu RRRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasileniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [4]

Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 25% chorych ma on charakter łagodny. [4]  
Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Czynniki rokownicze w SM [4, 12]

Korzystne czynniki rokownicze	Niekorzystne czynniki rokownicze
Zapalenie nerwu wzrokowego	"Wielogniskowy" zespół izolowany klinicznie
Mało nasilone i przemijające objawy początkowe	Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca
Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów	Postać choroby przewlekłe postępująca
Izolowane objawy czuciowe	Zajęte drogi efferentne ruchowe lub mózdkowe
Długi czas do drugiego rzutu	Wysoka częstość nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach	Znaczna niepełnosprawność po 5 latach
Normalny obraz MRI mózgu	Powazne zmiany widoczne na MRI mózgu
Młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby	Starszy wiek w momencie wystąpienia choroby
Płeć żeńska	Płeć męska

## 2.5. Kryteria rozpoznania

Do chwili obecnej nie został stworzony test ani pojedyncze badanie diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i miejscu (wielogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego, a rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych. [9] Aktualnie podstawą rozpoznania SM są kryteria McDonalda, opublikowane po raz pierwszy roku 2001, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005 (Tabela 2) i 2010 (Tabela 3). Wyniki badania rezonansem magnetycznym oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS. [13]

Obecnie w Polsce przy rozpoznaniu SM i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach PL wykorzystywane są kryteria z 2005 r. Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest  $\geq 1$  zmiana wzmacniająca po podaniu gadolinu o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne lub obecność w MRI zmian T2-zależnych w badaniu wykonanym  $\geq 30$  dni od wystąpienia objawów. Z kolei wielogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest  $\geq 1$  zmiana podkomorowo,  $\geq 1$  zmiana podnamiotowo i  $\geq 3$  zmiany o średnicy  $> 3$  mm przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym. [14]



Tabela 2.  
Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald [14, 15]

Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
2 rzuty choroby 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym (wskazujące na obecność $\geq 2$ plak)	niekonieczne
2 rzuty choroby 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub $\geq 2$ zmiany w obrazie MRI badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut choroby 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	zmiany rozsiane w czasie w MR lub drugi rzut choroby
1 rzut choroby 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub $\geq 2$ zmiany badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub zmiany rozsiane w czasie w MRI
Postępujące objawy wskazujące na SM	Dodatni wynik badania CSF oraz zmiany rozsiane w przestrzeni wykazane poprzez: obecność $\geq 9$ zmian w obrazie T2 w mózgu lub $\geq 2$ zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub $< 4$ zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub zmiany rozsiane w czasie wykazane w MRI, lub stopniowa progresja w ciągu roku

Wielogniskowość w rozumieniu kryteriów z roku 2010 oznacza, iż występuje  $\geq 1$  zmiana T2 w  $\geq 2$  z 4 obszarów uznawanych za charakterystyczne dla SM (okołokorowych, przykomorowych, podnamiotowych i w rdzeniu kręgowym). U pacjentów z zespołami chorobowymi dotyczącymi pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego nie są brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej ilości zmian. Wieloczasowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany T2 w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, przy czym kryteria nie definiują minimalnego czasu jaki powinien upłynąć pomiędzy wykonywaniem kolejnych badań obrazowych. Kryterium wieloczasowości może być spełnione również w przypadku, gdy spełnione jest kryterium wielogniskowości i obecne są równocześnie zmiany po wzmocnieniu gadolinem, jak i zmiany T2, niezależne od gadolinu w lokalizacji charakterystycznej dla SM. W przypadku pacjentów, u których widoczny jest tylko jeden typ zmian, w celu potwierdzenia wieloczasowości konieczne jest wystąpienie nowego zdarzenia klinicznego lub wykazanie obecności zmian innego typu. [13]

Według aktualnie obowiązujących kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych)
- nie-stwardnienie rozsiane (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM)
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione). [13]

Tabela 3.  
Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a [13]

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
≥2 rzuty choroby klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian lub 1 zmiany i wcześniejszego ataku	Brak
≥2 rzuty choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany	Wieloogniskowość rozumiana jako: ≥1 zmiana T2 w ≥2 z 4 obszarów charakterystycznych dla SM lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru CNS
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	Wielozasowość rozumiana jako: równoczesna obecność bezobjawowych zmian gadolino-zależnych i gadolino-niezależnych bez względu na ramy czasowe lub nowa zmiana/ y T2 i/lub gadolino-zależna na kolejnym MRI, niezależnie od czasu pomiędzy jednym i drugim badaniem lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany (zespół izolowany klinicznie)	Wieloogniskowość i wielozasowość rozumiane jak powyżej
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM	Wystąpienie progresji choroby w ciągu 1 roku (ustalonej pro- lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 poniższych kryteriów: Udowodniona wieloogniskowość w obrębie mózgu – ≥1 zmiana T2 w obszarach charakterystycznych dla SM Udowodniona wieloogniskowość w obrębie rdzenia kręgowego – ≥2 zmiany T2 na jego obszarze Pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podniesiony poziom IgG)

Przypadki niejednoznacznych rozpoznań klinicznych wymagają weryfikacji w badaniach dodatkowych, do których zaliczamy:

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI); ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM (wzrost stężenia białka i prążki oligoklonalne w elektroforezie, wzrost stężenia IgG, pleocytoza),
- badania potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiegu zapalenia nerwu wzrokowego. [4]

## 2.6. Leczenie

W SM nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też niemożliwe jest wyleczenie choroby. Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe:

- **leczenie rzutu choroby**, mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,

- **leczenie modyfikujące przebieg choroby**, którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- **leczenie objawowe**, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne. [4]

### Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby (w przeciwieństwie do „pseudorzutu” związanego zazwyczaj z infekcją) stosowane są glikokortykosteroidy. Schemat ich podawania nie jest jednoznacznie określony. Podawany jest metylprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g dziennie przez 3–5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni. Stosowany jest również, szczególnie w przypadku łagodniejszych rzutów, doustny prednizolon (60 mg dziennie przez 10 dni, ze stopniowym zmniejszeniem dawki o 10 mg przez kolejne 3–5 dni). Terapia steroidowa jest często uzupełniana lekami osłaniającymi układ pokarmowy, uwzględniającymi ranitydynę lub inhibitory pompy protonowej. [12]

### Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego.

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru. [4, 12] Natalizumab i fingolimod zalecane są jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru. Pierwszy z nich jest monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce  $\alpha 4$  integryny, natomiast drugi to modulator receptora dla sfingozyno-1-fosfatazy, wpływający na zmniejszenie ilości krążących limfocytów poprzez ich sekwestrację w tkance limfatycznej, zaliczany do selektywnych leków immunosupresyjnych [13, 15]

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, w SM stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego. [4, 10, 19] Spośród tych leków tylko mitoksantron ma wśród wskazań do stosowania wymienione *explicite* stwardnienie rozsiane. Niestety preparat ten aktualnie nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce i jedyną możliwością jego sprowadzenia jest procedura importu docelowego.

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Leki immunomodulujące pozwalają na spowolnienie i złagodzenie przebiegu choroby. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź. [20, 21]

### Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto, w wybranych przypadkach bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neurolizie nerwów obwodowych. W przypadkach ataksji próbuje się stosować gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeń psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. [4, 12]

Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności. [4, 12]

## 2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów

Podstawę monitorowania przebiegu SM stanowi ocena funkcjonalności pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego. Dwie najistotniejsze skale to Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (*Kurtzke's Expanded Disability Status Scale, EDSS*) i skala oceny stanu funkcjonalnego (*Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC*).

EDSS stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 – chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron,  $\geq 7,0$  – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka. [4, 22]

Drugą, coraz częściej wykorzystywaną, jest 3-stopniowa skala MSFC. Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. [4]

Drugą dużą grupę narzędzi do monitorowania chorych z SM stanowią metody oceny jakości życia w pełni oddające funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Do najczęściej wykorzystywanych w przypadku chorych z SM zaliczamy Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS), Skalę Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29), Skalę Ciężkości Zmęczenia (FSS), kwestionariusz SF-36 oraz skalę MSQoL-54. Ponadto wykorzystywana jest skala samooceny wyników leczenia farmakologicznego i rehabilitacji (*Patient-Reported Outcomes*, PRO), której element stanowi ocena jakości życia związanej z chorobą (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL).

Skala MSQoL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*) jest skalą specyficzną dla SM, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Jako jedyna jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów. [23]

Inną, specyficzną dla SM i często stosowaną skalą jest opracowany w 1996 roku Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS). Obecnie stosowany jest w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia. [23]

Opublikowana w 2001 roku skala *Multiple Sclerosis Impact Scale 29* (MSIS-29) i jej polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych, obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 *physical*), jak i psychicznego (MSIS-29 *psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia. [24, 25] Skala ta cechuje się większą niezawodnością i trafnością u pacjentów z SM niż skale FAMS i SF-36. [26]

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*, MOS – SF-36) jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS). [27]

Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji. [28]

## 2.8. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

### 2.8.1. Etiologia i objawy kliniczne

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) jest rzadką chorobą wywoływaną przez poliomawirusa JC (JCV). [4, 10] W populacji SM częstość występowania przeciwciał przeciwko JCV wynosi ok. 48–56%. [29, 30] Prawdopodobną drogą zakażenia jest droga pokarmowa, a po wnikięciu do organizmu gospodarza wirus utrzymuje się w nim w postaci utajonej zazwyczaj przez całe jego życie w obrębie tkanki nerek. U większości osób JCV nie wywołuje dolegliwości poza przelotnymi zaburzeniami układu moczowego, jednak w warunkach upośledzenia funkcji układu immunologicznego uaktywnia się on i migruje do neuronów. [31] Konsekwencją jest postępująca demielinizacja i uszkodzenie tkanki nerwowej w obrębie istoty białej mózgu (przeważnie okołokomorowo), pnia mózgu lub mózdzku. [31–33]

Objawami PML są różnorodne zaburzenia neurologiczne, które nasilają się w miarę postępu choroby, a ich rodzaj jest zależny od obszarów mózgu objętych chorobą. [4, 10, 32] Najczęstszymi objawami są niedowłady (połowiczny lub jednokończynowy), zaburzenia stanu psychicznego, ataksje, zaburzenia widzenia (połowiczna ślepotą, podwójne widzenie) i mowy, a także śpiączka. [4, 32]

Choroba ta występuje przeważnie u osób z głębokim upośledzeniem układu immunologicznego, takich jak zakażeni wirusem HIV lub przyjmujący leki immunosupresyjne z powodu chorób autoimmunologicznych (choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczyca) lub po przeszczepach. [4, 10, 32] Opisywano również przypadki występowania PML związane ze stosowaniem leków takich jak środki alkilujące, analogi puryn, immunosupresanty i przeciwciała monoklonalne. [34] W ostatnich latach opisano przypadki PML u pacjentów stosujących natalizumab. [10, 35] Doprowadziło to do wydania odpowiednich alertów bezpieczeństwa zarówno przez EMA, jak i FDA. [36, 37] Do 17 maja 2012 roku odnotowano 212 przypadków PML związanych ze stosowaniem natalizumabu, z których 22% pacjentów zmarło. Ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z czasem trwania terapii natalizumabem i osiąga najwyższy poziom po 2 latach leczenia. [30] Wzrasta ono również w wyniku obecności przeciwciał anti-JCV (prawie dwukrotnie) oraz u pacjentów leczonych wcześniej immunosupresją (3-, 4-krotnie). [29, 30]

## 2.8.2. Diagnostyka

W przypadku PML związanej ze stosowaniem natalizumabu wczesne wykrycie objawów pozwalających podejrzewać chorobę i szybka reakcja polegająca na odstawieniu leku mają znaczenie kluczowe. Wszystkich pacjentów leczonych natalizumabem należy objąć regularną obserwacją kliniczną, aby umożliwić wykrycie zaburzeń neurologicznych. W przypadku pojawienia się nowych lub pogorszenia już istniejących objawów neurologicznych o cechach pozwalających podejrzewać przyczynę inną niż SM pacjent powinien zostać poddany dokładnej ocenie neurologicznej w diagnostyce różnicowej należy zawsze uwzględnić PML. W przypadku podejrzenia PML u pacjentów z SM zachodzi konieczność określenia czy pogorszenie / wystąpienie nowych objawów neurologicznych świadczy o wystąpieniu rzutu choroby, czy też o rozwoju PML. Różnicowania dokonuje się na podstawie oceny szeregu cech klinicznych i diagnostycznych. Objawy kliniczne różnicujące PML i wystąpienie rzutu SM przedstawia Tabela 4. Jeżeli obraz kliniczny sugeruje PML, konieczne jest wykonanie MRI głowy z wykorzystaniem kontrastu i/lub nakłucie lędźwiowe oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się także wykonanie badania MRI w celach porównawczych, zwykle 3 miesiące przed wprowadzeniem terapii natalizumabem. Badanie MRI może ułatwić różnicowanie między PML i SM, u których pojawią się nowe objawy przedmiotowe lub podmiotowe po rozpoczęciu terapii. W razie braku możliwości wykluczenia PML na podstawie opisanej powyżej diagnostyki, należy przeprowadzić test o wysokiej czułości (97,5%), pozwalający wykryć DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym, oparty o technikę PCR. [38] Skuteczność tego testu potwierdzona została niedawno w badaniach klinicznych STRATIFY-1 oraz STRATA. [38, 39] Pozytywny wynik testu pozwala potwierdzić diagnozę PML, jednak wynik negatywny nie pozwala jej wykluczyć. Ostateczne rozpoznanie PML powinno opierać się wyłącznie na prezentacji klinicznej, a także wynikać z badania MRI oraz stwierdzenia obecności DNA wirusa JS w ośrodkowym układzie nerwowym. [40]

Tabela 4.  
Objawy różnicujące PML i rzut SM

Obszar różnicujący	Cechy sugerujące:	
	Stwardnienie rozsiane	PML
Początek	Ostry	Podostry
Zmienność w czasie	W ciągu godzin lub dni Zwykle ulega stabilizacji Ustępuje spontanicznie, nawet bez leczenia	W ciągu tygodni Postępująca
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podwójne widzenie</li> <li>• Parestezje</li> <li>• Niedowład kończyn dolnych</li> <li>• Zapalenie nerwu wzrokowego</li> <li>• Mielopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afazja</li> <li>• Zmiany zachowania i neuropsychologiczne</li> <li>• Niedobory widzenia związane z tylnym obszarem skrzyżowania nerwów wzrokowych</li> <li>• Niedowład połowiczny</li> <li>• Drgawki</li> </ul>

### 2.8.3. Leczenie i czynniki rokownicze

W przypadku PML nie ma w pełni skutecznej metody leczenia. Stosowane terapie mają na celu przede wszystkim przywrócenie odpowiedzi immunologicznej pacjenta, wpływając na przyczyny upośledzenia funkcji układu odpornościowego. [34, 41] W przypadku choroby, której rozwój związany jest ze stosowaniem natalizumabu, pierwszym etapem postępowania jest odstawienie natalizumabu i przywrócenie immunokompetencji za pomocą plazmaferezy lub immunoabsorpcji, które pozwalają na szybkie zmniejszenie stężenia leku we krwi pacjenta i przywrócenie funkcji leukocytów. [34] Obie wspomniane metody należą do opcji stosowanych w terapii PML od wielu lat. Obecnie trwają poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych. W fazie eksperymentalnej znajdują się lipofilowy analog nukleotydu CMX001 oraz wysokie dawki kortykosteroidów. Poszukiwano również leku przeciwko wirusowi JC, który mógłby zostać wykorzystany na etapie prewencji pierwotnej PML. Ocenie w tym celu podawano meflochinę – lek przeciwmalaryczny. Jak dotąd żadna z wymienionych terapii nie posiada jednak udowodnionej skuteczności w postępowaniu terapeutycznym w PML [33, 34]

Częstą (występującą u około 90% pacjentów) konsekwencją przywrócenia funkcji immunologicznych u chorych z PML jest Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej (ang. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, IRIS). Jest to gwałtowna wewnątrzmozgowa reakcja zapalna skierowana przeciwko rozwijającemu się tam zakażeniu wirusowemu, mająca zazwyczaj ciężki przebieg i mogąca prowadzić do zgonu. [33] Stan zapalny pozwala na opanowanie infekcji wirusowej, lecz równocześnie prowadzi do zniszczeń w obrębie tkanki mózgu, dlatego też objawem IRIS jest nagłe pogorszenie istniejących lub pojawienie się nowych objawów neurologicznych. [33, 34] Cechami charakterystycznymi są też opuchnięcie tkanki i przełamanie bariery krew-mózg, czego konsekwencją jest zwiększenie kontrastu widocznego na MRI. [34] IRIS rozwija się zazwyczaj w ciągu kilku dni lub tygodni od momentu usunięcia natalizumabu z krwiobiegu pacjenta. Jako terapię stosuje się przeważnie kortykosteroidy. [33]

Zarówno z powodu braku skutecznych metod leczenia, jak i ze względu na szybki postęp choroby, PML ma bardzo złe rokowania – czas przeżycia od rozpoznania wynosi od 2 do 4 miesięcy [4], a śmiertelność w tym okresie wynosi od 30% do 50%, w zależności od podjętego leczenia i ciężkości choroby. [41] W przypadku PML związanej ze stosowaniem natalizumabu wskaźnik ten jest nieco niższy – zgodnie z danymi do grudnia 2011 roku śmiertelność wynosi około 20%. [29] W przypadku dłuższego okresu przeżycia postępujące uszkodzenia tkanki nerwowej prowadzą przeważnie do znaczącej niepełnosprawności. [41] Wśród pacjentów z PML związaną z leczeniem natalizumabem choroba prowadziła przeważnie do umiarkowanej (ok. 50%) lub ciężkiej niesprawności (ok. 40%). [29] Obecnie brak jest danych, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie i potwierdzenie czynników rokowniczych, jednak wyniki wstępnych analiz pozwalają podejrzewać, że późna diagnoza PML i rozsiane zmiany widoczne w obrazie MRI są związane z gorszymi rokowaniami, natomiast młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby i niższy stopień niepełnosprawności przed wystąpieniem choroby są czynnikami korzystnymi. [29, 33, 34]



### 3. LECZENIE RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące postępowania w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Zaprezentowano ponadto nowe opcje terapeutyczne, których efektywność w omawianym wskazaniu stanowiła w ostatnim czasie przedmiot badań klinicznych.

#### 3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z RRSM przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W toku przeszukania zidentyfikowano łącznie 12 dokumentów zawierających rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRSM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
EMSP (European Multiple Sclerosis Platform)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2008	[42]
EFNS (European Federation of Neurological Societies)	Leczenie ostrych rzutów choroby	2011	[43]
NMSS (National Multiple Sclerosis Society)	Konsensus określający kryteria niepowodzenia terapii	2004	[44]
	Konsensus dotyczący stosowania natalizumabu w terapii SM	2006	[45]
	Rekomendacje dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby	2008	[46]
NICE (National Institute for Clinical Excellence)	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2003 / 2004	[47, 48]
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w terapii RRSM	2008	[49]
	Wytyczne dotyczące stosowania fingolimodu w terapii RRSM	2012	[50]

AAN (American Academy of Neurology)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2002 (2008)	[51]
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w terapii SM	2008	[52]
	Wytyczne dotyczące stosowania mitoksantronu w terapii SM	2002 (2012)	[53]
Międzynarodowa Grupa Ekspertów	Konsensus dotyczący selekcji pacjentów i monitorowania terapii natalizumabem	2008 (2011)	[34]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapia w RRSM może mieć charakter:

- leczenia doraźnego w momencie wystąpienia rzutów choroby,
- leczenia modyfikującego przebieg choroby, stosowanego w sposób ciągły,
- leczenia objawów towarzyszących chorobie.

W celu określenia algorytmu postępowania z pacjentami z RRSM oraz wskazania właściwego miejsca natalizumabu na tle innych opcji terapeutycznych odnalezione wytyczne praktyki klinicznej poddano szczegółowej analizie, a najważniejsze wnioski z niej płynące przedstawiono poniżej.

#### NICE

W dokumentach wytycznych opracowanych przez brytyjski NICE zawarte zostały zalecenia dotyczące postępowania w terapii rzutów choroby, leczenia modyfikującego jej przebieg oraz postępowania mającego na celu łagodzenie objawów, które towarzyszą chorobie. Główny dokument opublikowany został w latach 2003/2004, po tym czasie ukazały się dwa opracowania zawierające rekomendacje dla pojedynczych technologii medycznych dopuszczonych do obrotu w późniejszym czasie – natalizumabu (2007 rok) oraz fingolimodu (2012 rok). [47–50, 54]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej sformułowanymi przez NICE w terapii rzutów choroby, które ograniczają aktywność, pacjenci powinni otrzymać kortykosteroidy w schematach wysokodawkowych. Rekomendowaną opcją jest metyloprednizolon podawany dożylnie w dawce 500 mg – 1 g lub doustnie w dawce 500 mg – 2 g. Kortykosteroidy należy stosować przez okres od 3 do 5 dni. Wielokrotne (częściej niż 3 razy w roku) oraz wydłużone (dłużej niż przez 3 tyg.) stosowanie kortykosteroidów jest niezalecane. Wytyczne wskazują, że obecnie nie ma dostępnych alternatywnych sposobów postępowania w terapii rzutów choroby – stosowanie innych leków jest dozwolone jedynie w fazie badań klinicznych. Pacjenci, którzy przeszli rzut choroby, powinni zostać skierowani na rehabilitację.

Pacjenci, u których zdiagnozowano stwardnienie rozsiane o charakterze rzutowo-remisyjnym, są kandydatami do terapii modyfikującej przebieg choroby finansowanej w Wielkiej Brytanii w oparciu o schemat dzielenia ryzyka (RSS). Chorzy otrzymują leczenie po spełnieniu odpowiednich kryteriów sprecyzowanych w 2002 roku i następnie zaktualizowanych w 2009 roku przez Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ABN). Zgodnie ze wspomnianymi kryteriami chorzy z RRSM powinni

otrzymać terapię modyfikującą przebieg choroby pod warunkiem, że ukończyli 18 r.ż., wystąpiły u nich co najmniej dwa klinicznie istotne rzuty choroby w przeciągu 2 lat oraz są w stanie samodzielnie przemierzyć odcinek o dł. 100 metrów, a maksymalny wynik EDSS nie może przekraczać 6,5 pkt. Leczenie modyfikujące przebieg choroby opiera się na stosowaniu leków o działaniu immunomodulującym. W terapii I linii zalecany jest interferon beta lub octan glatirameru. W przypadku silnie postępującej choroby (populacja RES) alternatywne opcje terapeutyczne mogą stanowić również natalizumab oraz mitoksantron, jednakże z uwagi na profil bezpieczeństwa stosowanie tych lekowych powinno zostać objęte ścisłym monitorowaniem możliwych działań niepożądanych. Zgodnie z brzmieniem dokumentu z 2012 roku opcję rekomendowaną w przypadku populacji pacjentów z RRSM, którzy nie odpowiadają właściwie na terapię interferonem lub octanem glatirameru, jest fingolimod. Wytyczne nie wskazują na stosowanie fingolimodu w populacji z szybko postępującą chorobą.

Szczególną uwagę poświęcono także łagodzeniu objawów, które towarzyszą chorobie. Wśród najdotkliwszych problemów wymienione zostały m.in. uczucie zmęczenia (zalecana amantadyna), spazmy i skurcze (zalecane leki przeciwpadaczkowe, w I linii baklofen lub gabapentyna), problemy z pęcherzem (zalecana desmopresyna) czy depresja (poza właściwą terapią farmakologiczną zalecana również kompleksowa opieka psychologiczna). Terapia powinna być dostosowywana indywidualnie do występujących objawów.

## EMSP

W dokumencie opracowanym przez EMSP w 2003 roku i następnie zaktualizowanym w 2008 roku, przedstawiony został proponowany algorytm stosowania immunomodulacyjnej terapii modyfikującej przebieg choroby. Wytyczne powstały na drodze konsensusu międzynarodowej grupy ekspertów. [42]

Zgodnie z rekomendacjami zawartymi w dokumencie, terapię modyfikującą przebieg choroby należy rozpocząć od podawania interferonu beta lub octanu glatirameru. Leki te określone zostały mianem terapii podstawowej. W miarę wzrostu aktywności choroby (pacjenci, którzy przestali odpowiadać na terapię podstawową) rozważyć należy podawanie natalizumabu. Natalizumab może być również rozważony jako terapia podstawowa w przypadku silnie postępującego SM, zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej dwóch ciężkich rzutów choroby w ciągu rocznej obserwacji. Przy stosowaniu natalizumabu należy ściśle ograniczyć się do zaleceń zapisanych w ChPL (charakterystyce produktu leczniczego), zgodnie z którymi lek można stosować wyłącznie w monoterapii. Dodatkowo nie należy go oferować pacjentom, którzy w ciągu ostatnich 3–6 miesięcy otrzymywali terapię immunosupresyjną. Przed rozpoczęciem terapii pacjent oraz jego rodzina powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać terapię natalizumabem. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wg wytycznych EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid.

Wytyczne nie określają jednoznacznie rekomendowanej długości trwania terapii immunomodulującej. Sygnałem do jej rozpoczęcia jest wystąpienie pierwszych objawów choroby, potwierdzonej następnie w obrazie MRI. Terapię należy podtrzymywać tak, długo jak odnotowywane są korzyści z jej stosowania przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

## EFNS

W wytycznych EFNS zaktualizowanych w roku 2011 przedstawione zostały rekomendacje z zakresu leczenia doraźnego ostrych rzutów choroby.[43]

Zgodnie z zapisem wytycznych w przypadku wystąpienia rzutu choroby podstawową terapię I linii stanowią glikokortykosteroidy, a dokładniej metyloprednizolon podawany doustnie lub dożylnie w dawce 500 mg przez 5 kolejnych dni. Alternatywnie rozważyć można wyższą jednorazową dawkę (1000 mg) podawaną przez 3 dni, jednakże rekomendacja ta ma niższą siłę zaleceń. W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na maksymalne oceniane w badaniach dawki, rozważyć można podanie tego samego leku w dawce wyższej (do 2000 mg) przez 5 dni.

Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że obecnie brak jest wystarczających dowodów na istnienie skutecznych terapii alternatywnych. Pewne grupy pacjentów z ciężkimi rzutami choroby mogą potencjalnie odnosić korzyści z plazmaferezy.

## NMSS

W wytycznych opublikowanych przez amerykańskie Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego sformułowane zostały najważniejsze zalecenia z zakresu terapii modyfikującej przebieg choroby. Do tej pory opracowane zostały trzy dokumenty, w których omówiono zalecenia dotyczące leków stosowanych w RRSM oraz rekomendacje odnośnie zamiany terapii jednym preparatem na inny rodzaj terapii immunomodulującej. [44–46]

Zgodnie z brzmieniem dokumentu z roku 2008 w terapii SM rozważyć należy stosowanie: interferonów beta, octanu glatirameru, natalizumabu oraz mitoksantronu. Lekami pierwszego rzutu są interferony oraz octan glatirameru. Terapię należy zainicjować w momencie definitywnego potwierdzenia choroby. Można ją także rozważyć u pacjentów po przebytych pierwszym rzucie, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka SM. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu rekomendowaną opcją kolejnej linii jest natalizumab, który należy stosować wyłącznie w monoterapii.

Zgodnie z wytycznymi terapię immunomodulującą przypisaną pacjentowi należy kontynuować bez wyraźnych ograniczeń czasowych, z wyjątkiem ewidentnego braku korzyści zdrowotnych z jej otrzymywania, wystąpienia nieakceptowalnych dla zdrowia chorego działań niepożądanych lub wprowadzenia na rynek nowych, bardziej skutecznych terapii.

## AAN

W wytycznych opracowanych przez AAN zawarte zostały zalecenia postępowania w terapii rzutów choroby oraz w terapii modyfikującej jej przebieg. Główny dokument został opublikowany w 2002 roku, a następnie zaktualizowany w 2008 roku. Dodatkowo w tym samym roku AAN wydała odrębny dokument poświęcony stosowaniu natalizumabu. W 2012. roku wydano natomiast zaktualizowane wytyczne dotyczące stosowania mitoksantronu w terapii SM. [51–53]

Zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w dokumencie, w terapii rzutów choroby należy stosować glikokortykosteroidy podawane doustnie lub dożylnie. Zaleca się stosowanie dawek ocenianych w badaniach klinicznych. Jednocześnie stosowanie glikokortykosteroidów powinno mieć charakter krótkookresowy (nie określono jednoznacznie rekomendowanego czasu terapii).

W terapii modyfikującej przebieg choroby o charakterze rzutowo-remisyjnym wytyczne AAN rekomendują stosowanie interferonów beta oraz octanu glatirameru. Zgodnie z brzmieniem wytycznych każdy pacjent, u którego potwierdzono RRSM, jest kandydatem do terapii jednym z tych leków. Wytyczne nie wskazują na preparat uprzywilejowany w wyborze leku I linii. U niektórych pacjentów stosujących interferony może dojść do produkcji przeciwciał neutralizujących działanie leku. W przypadku niepowodzenia terapii ww. lekami opcję kolejnego rzutu stanowi natalizumab. Z uwagi na ryzyko PML, terapia natalizumabem nie jest rekomendowana jako opcja I linii, z wyjątkiem pacjentów, u których zdiagnozowano agresywną, szybko postępującą formę RRSM. Leku tego nie należy łączyć z terapią interferonami. W przypadku przełączenia pacjenta na terapię natalizumabem rekomendowane jest ściśle monitorowanie jego stanu zdrowia.

Pozostałym lekom modyfikującym przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Zgodnie z aktualnym stanowiskiem AAN stosowanie mitoksantronu obarczone jest znacznym ryzykiem działań niepożądanych i zgodnie z zapisem wytycznych nie ma jednoznacznych dowodów, które mogłyby potwierdzić zadowalający stosunek korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania tego leku. Wobec powyższego terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których inne dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. Jednocześnie w trakcie terapii tym lekiem należy pamiętać o rutynowym wykonywaniu testów oceniających funkcje nerek, wątroby i serca. W przypadku pozostałych opcji (dożylnie immunoglobuliny, azatiopiryna) dowody na ich skuteczność w terapii RRSM są bardzo ograniczone.

### Konsensus Grupy Ekspertów

Międzynarodowy Konsensus Grupy Ekspertów, opracowany w 2008 roku i zaktualizowany w sierpniu 2011 roku, powstał w celu zdefiniowania kryteriów selekcji oraz zasad dotyczących monitorowania pacjentów otrzymujących natalizumab. Wytyczne powstały w odpowiedzi na pierwsze alerty związane z ryzykiem PML wywołanym terapią tym lekiem. [34]

Ścisły monitoring pacjentów leczonych natalizumabem prowadzony na przestrzeni kilku lat pozwolił na określenie kryteriów selekcji pacjentów oraz zdefiniowanie podstawowych zasad z zakresu

bezpieczeństwa terapii natalizumabem. Rekomendacje przedstawione w dokumencie z 2011 roku zostały sformułowane na podstawie łącznej obserwacji 68 odnotowanych przypadków PML. Wnioski z niej płynące są następujące:

- ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z czasem trwania terapii (istotny wzrost po 24. miesiącu),
- zwiększone ryzyko PML obserwowano w podgrupach pacjentów leczonych wcześniej immunosupresyjnie,
- niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest obecność DNA JCV.

Wszystkie powyższe czynniki należy rozważyć przed włączeniem natalizumabu do leczenia, a następnie oceniać je również w trakcie trwania terapii. Dodatkowo regularnie należy przeprowadzać diagnostykę PML. Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego uwzględnia w pierwszym kroku konsultację neurologiczną. Wystąpienie objawów mogących sugerować PML powinno stanowić podstawę do natychmiastowego przeprowadzenia MRI. Jeżeli sam wynik badania obrazowego nie jest wystarczający do wykluczenia w sposób jednoznaczny obecności PML, wówczas konieczne jest przeprowadzenie badań molekularnych ukierunkowanych na detekcję JCV. Obecnie opracowany został test diagnostyczny, który z wysokim prawdopodobieństwem pozwala prawidłowo ocenić obecność DNA wirusa. W przypadku podejrzenia PML na czas potwierdzenia lub wykluczenia choroby należy całkowicie odstawić natalizumab. Pacjenci, u których wywiad kliniczny sugeruje niewielkie prawdopodobieństwo PML, mogą otrzymać kortykosteroidy; brak odpowiedzi na terapię sterydową stanowi podstawę do dalszej oceny. U pacjentów, u których wykluczono PML oraz inne infekcje oportunistyczne, można ponownie włączyć natalizumab pod regularną kontrolą lekarza.

### 3.2. Rzeczywista praktyka kliniczna w Polsce

Analizę rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej postępowania terapeutycznego w leczeniu SM w Polsce przeprowadzono w oparciu o prospektywne badanie przekrojowe, przeprowadzone w latach 2008–2009 (Kułakowska 2010).[8]

Badaniem objęto grupę 3 581 dorosłych pacjentów z SM, spośród których u 70,5% choroba miała przebieg rzutowo-remisyjny. Dane zbierano z 21 ośrodków w całej w Polsce, posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z SM. Średni wiek pacjentów wynosił 40,7 (11,9) roku, a średni czas trwania choroby 10,2 (8,8) roku, z interwałem czasowym pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów SM a pełną diagnozą choroby wynoszącym średnio 2,6-letnim. Przeważający odsetek (69,9%) stanowiły kobiety.

Analiza sposobów postępowania terapeutycznego z chorymi na SM w Polsce wykazała, że w momencie zbierania danych 72% badanych pacjentów nie otrzymywało żadnej terapii modyfikującej przebieg choroby, w terapii SM stosując jedynie sterydy. Wśród pozostałych 28% przeważający odsetek pacjentów (86%) stosował terapię immunomodulującą, w tym 81% interferony beta, 13% octan glatirameru, a 6% leki znajdujące się w fazie badań klinicznych. Leki immunosupresyjne otrzymywało zaledwie 3% badanych pacjentów (n = 94), przy czym najczęściej przepisywanym lekiem

był mitoksantron (n = 76), pozostali natomiast otrzymywali azatiopirynę. Obecnie żaden z preparatów mitoksantronu nie jest zarejestrowany w Polsce, a dostęp do tego leku można uzyskać jedynie na drodze importu docelowego, co najpewniej jeszcze silniej ograniczyło częstość jego stosowania w terapii RRSM. Dane opublikowane na stronie NICE wskazują, że również na rynku brytyjskim, na którym lek ten ma ważne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jego stosowanie w praktyce klinicznej jest nieznaczne. [55] [56–62]

### 3.3. Nowe leki w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

Przeszukano rejestr badań klinicznych oraz strony producentów leków w celu określenia statusu rejestracyjnego nowych leków, które w ostatnim czasie stanowiły przedmiot badań klinicznych w terapii RRSM, jednakże do tej pory nie zostały uwzględnione przez wytyczne praktyki klinicznej.

Zidentyfikowano łącznie pięć cząsteczek, dla których badania kliniczne III fazy w terapii RRSM zostały niedawno zakończone. Aktualnie żaden z odnalezionych leków nie posiada rejestracji w terapii RRSM ważnej na terenie Unii Europejskiej i/lub Stanów Zjednoczonych (Tabela 6). Trzy spośród z nich (alemtuzumab, teriflunomid oraz fumaran dimetylu) znajdują się w fazie aplikacji o dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu i aktualnie toczy się proces zasadności jej przyznania. Kladrybina z uwagi na niepokojące doniesienia o profilu bezpieczeństwa leku, nie została dopuszczona do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, a w konsekwencji producent leku wycofał również wniosek rejestracyjny na terenie Europy. W przypadku piątego leku – laquinimodu – pomimo dostępnych pierwszych danych z badań klinicznych producent leku nie rozpoczął do tej pory procesu aplikacyjnego o uzyskanie pozwolenia na jego dystrybuowanie w terapii RRSM.

Tabela 6.  
Dostępność nowych leków ocenianych w terapii stwardnienia rozsianego

Lek	Badania	NCT	Populacja	Status badania	Status rejestracyjny
<b>ALEMTUZUMAB</b> (Campath)	ALB vs IFNB (2 RCT)	NCT00530348 NCT00548405	RRSM (N = 1421)	Zakończone, wyniki opublikowane	W trakcie rejestracji
<b>KLADRYBINA</b> (Mylinax)	KLB vs PLC (1 RCT)	NCT00213135	RRSM (N = 1326)	Zakończone, wyniki opublikowane	Rejestracja wycofana
<b>LAQUINIMOD</b>	LQD vs PLC (1 RCT)	NCT00509145	RRSM (N = 1106)	Zakończone, wyniki opublikowane	Proces rejestracji nierozpoczęty
<b>TERIFLUNOMIDE</b> (Aubagio)	TFD vs PLC (1 RCT)	NCT00134563	SM <sup>a</sup> (N = 1088)	Zakończone, wyniki opublikowane	W trakcie rejestracji
	TFD vs IFNB (1 RCT)	NCT00883337	RRSM (N = 300)	W toku	
<b>DIMETYL FUMARATU</b> (Panaclar)	DFM vs PLC (1 RCT)	NCT00420212	RRSM (N = 1237)	Zakończone, dane nieopublikowane	W trakcie rejestracji
	DFM vs GA (1 RCT)	NCT00451451	RRSM (N = 1232)		

a) Pacjenci z RRSM. PPSM.

### 3.4. Podsumowanie

Leczenie SM polega na doraźnym łagodzeniu rzutów choroby oraz ciągłym modyfikowaniu jej przebiegu.

Zgodnie z wytycznymi terapią zalecaną w leczeniu rzutu choroby są glikokortykosteroidy, podawane na przestrzeni 3–5 dni w dawce nieprzekraczającej 2 g. Nie należy przetrwale stosować terapii sterydowej. Aktualnie brak alternatywnych terapii o potwierdzonej efektywności klinicznej w łagodzeniu rzutów choroby.

Od chwili definitywnego potwierdzenia diagnozy RRSM pacjenci powinni otrzymać terapię modyfikującą przebieg choroby. Leki rekomendowane w SM mają działanie immunomodulujące. W I linii wskazane zostały interferon beta lub octan glatirameru, a u pacjentów z szybko postępującą postacią choroby można również rozważyć natalizumab. W przypadku niepowodzenia terapii I linii wszystkie wytyczne wskazują w kolejnym kroku na natalizumab. Wyjątek stanowią rekomendacje NICE, które zalecają w tej sytuacji fingolimod. Wytyczne NICE z 2012 roku jako jedyne odnoszą się do terapii fingolimodem, co wynika z faktu, że lek ten uzyskał rejestrację w 2011 roku, stąd pozostałe dokumenty, publikowane przed tym czasem, nie uwzględniają go w swoich rekomendacjach. Zgodnie z wytycznymi NICE fingolimod może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których terapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna. Wytyczne NICE nie odnoszą się do stosowania fingolimodu w populacji RES, w której lek ten również został dopuszczony do obrotu. Nie można jednak wykluczyć, że w kolejnych aktualizacjach pozostałych odnalezionych dokumentów takie zalecenia się pojawiają. Leki o działaniu immunosupresyjnym (mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid) zalecane są dopiero po niepowodzeniu terapii II linii.

Analiza rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce wykazała, że najczęściej stosowaną terapię stanowią leki immunomodulujące, w tym interferony beta, rzadziej wykorzystywany jest octan glatirameru. Leki o immunosupresyjnym profilu działania, w tym mitoksantron, stosowane były w warunkach polskich na przestrzeni lat 2008–2009 sporadycznie. W roku 2009 mitoksantron stracił pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski i obecnie dostępny jest jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym należy przypuszczać, że częstość jego stosowania aktualnie jest jeszcze niższa.

Przegląd badań klinicznych zakończonych lub trwających wskazuje, że w niedalekiej przyszłości opcjami terapeutycznymi w RRSM mogą stać się również inne, doustne leki immunomodulujące. Do tej pory jednak żaden z nich nie uzyskał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu. W trzech przypadkach (alemtuzumab, teriflunomid, dimetyl fumaratu) proces rejestracyjny jest się w toku.

Podsumowując, w ramach analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w I linii RRSM (interferony i octan glatirameru), będące jednocześnie alternatywą dla natalizumabu w subpopulacji z ciężką, szybko postępującą



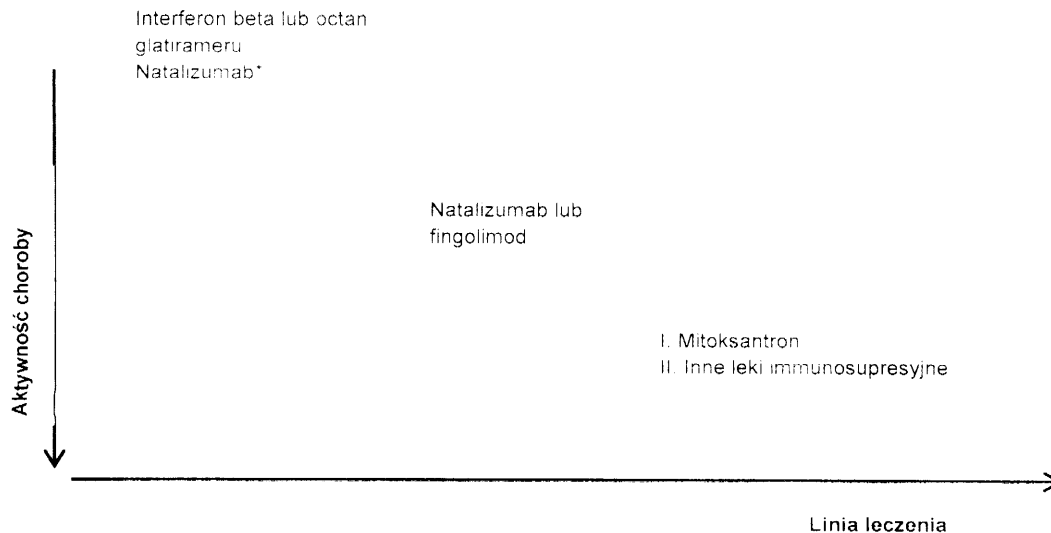
postacią choroby. Ponadto w niniejszej analizie uwzględniony zostanie zarejestrowany w ubiegłym roku fingolimod, który podobnie jak natalizumab wg wytycznych brytyjskich stanowi terapię II linii. NICE nie wydał rekomendacji w sprawie stosowania fingolimodu w podgrupie z szybko postępującym SM (pomimo rejestracji leku w tym wskazaniu), natomiast pozostałe dokumenty zawierają wytyczne publikowane przed datą jego dopuszczenia do obrotu i z tego względu nie odnoszą się do tego zagadnienia. Nie można jednak wykluczyć, że w kolejnych aktualizacjach wytycznych, opracowywanych przez inne organizacje, znajdą się również zalecenia dotyczące stosowania fingolimodu w całym zakresie wskazań rejestracyjnych (tj. SOT i RES). Z tego też względu lek ten zostanie rozważony jako potencjalny komparator dla natalizumabu w obu subpopulacjach, czyli zarówno SOT, jak i RES.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, zgodnie z którymi mitoksantron oraz inne leki immunosupresyjne należy stosować dopiero po niepowodzeniu natalizumabu, a także jego znikome zastosowanie w warunkach polskich, lek ten nie będzie rozważany jako potencjalny komparator.

Tabela 7.  
Podsumowanie wytycznych postępowania w terapii modyfikującej przebieg RRSM

Algorytm postępowania	Populacja	
	Populacja ogólna RRSM	Szybko postępujące RRSM (RES)
I linia	Interferon beta lub octan glatirameru	Interferon beta, octan glatirameru lub natalizumab
II linia	Natalizumab lub fingolimod	Mitoksantron (I), inne leki immunosupresyjne (II)
III linia	Mitoksantron (I), inne leki immunosupresyjne (II)	x

Rysunek 2.  
Schemat terapeutyczny w leczeniu pacjentów z RRSM



\* - W I linii w przypadku szybko postępującej, agresywnej postaci RRSM.

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 4.1. Natalizumab (Tysabri®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** wybiórczy lek immunosupresyjny (kod ATC: L04AA23) [17]

**Mechanizm działania:** natalizumab jest monoklonalnym, rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem IgG4k skierowanym przeciwko podjednostce integryn  $\alpha 4$ :  $\alpha 4\beta 1$  oraz  $\alpha 4\beta 7$ . Wiązanie natalizumabu z podjednostką  $\alpha 4$  powoduje zablokowanie molekuł adhezyjnych obecnych na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii) i tym samym wstrzymanie interakcji pomiędzy cząstkami VCAM-a a osteopontyną i fibronektyną. Wynikiem tej kaskady zdarzeń jest zahamowanie migracji pobudzonych leukocytów przez śródbłonek naczyńiowy do tkanek, co w przypadku SM jest równoznaczne z ograniczeniem migracji aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Konsekwencją jest ograniczenie procesów zapalnych w tkance, ograniczenie rekrutacji nowych leukocytów i spowolnienie przebiegu procesu chorobowego. [17, 63]

**Wskazania do stosowania:** natalizumab (Tysabri®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku.
- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [17]

W Stanach Zjednoczonych natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Łeśniowskiego-Crohna. [63]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** preparat dostępny jest w postaci koncentratu roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa, podawana w formie 1-godzinnych infuzji dożylnych wynosi, 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. [17, 63]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, PML, zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym w wyniku upośledzenia odporności (również w konsekwencji wcześniejszej terapii), aktualna terapia interferonem beta lub octanem glatirameru, aktywne złośliwe procesy nowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), wiek poniżej 18 r. ż. [17, 63]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Tysabri wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 8.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu natalizumabu [17]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	ból i zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, zakażenie dróg moczowych, dreszcze, gorączka, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka

Stosowanie produktu Tysabri wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML, oportunistycznego zakażenia wywołanego wirusem JC, prowadzącego do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu pacjenta. Pacjentów stosujących natalizumab należy stale monitorować pod kątem możliwych objawów PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie. W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia produktem Tysabri pomocne jest badanie (test ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV, które może dostarczyć wspierających informacji. [17]

**Rejestracja:** Tysabri został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004 roku, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii został wycofany w lutym 2005 roku. [63, 64] Ponownie został dopuszczony do obrotu 5 czerwca 2006 roku, przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji – może być stosowany wyłącznie w ramach programu minimalizacji ryzyka powikłań TOUCH Prescribing Program. [65] Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia nr EU/1/06/346/001 wydanego w dniu 27 czerwca 2006. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Inc oraz Elan Pharma International Ltd. [17]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Tysabri® nie jest refundowany w Polsce.

## 4.2. Interferony beta

### 4.2.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07) [66, 67]

**Mechanizm działania:** działanie interferonu beta 1a oparte jest na interakcji z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. [66] Zgodnie z ChPL dla preparatu Rebif, jego dokładny mechanizm działania jest nadal badany. [67]

**Wskazania do stosowania:** obydwa preparaty są wskazane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM, w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich trzech lat. [66–69] Pozostałe wskazania interferonów beta 1a obejmują leczenie pojedynczego ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje pacjenta do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami przy jednoczesnym wykluczeniu rozpoznania alternatywnego i dużym ryzyku rozwoju klinicznie jawnego SM. [66, 68]

#### Dawkowanie i schemat leczenia:

- preparat Avonex stosuje się w dawce 30 µg raz w tygodniu w postaci iniekcji domięśniowych, za każdym razem zmieniając miejsce wstrzyknięcia. [66, 68]
- preparat Rebif podaje się w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, mniejsze dawki (22 µg) zalecane są pacjentom, którzy nie tolerują dawki standardowej; w celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych leczenie rozpoczyna się od mniejszych dawek (tj. 8,8 µg), w ciągu 4 tygodni zwiększając je stopniowo do dawki docelowej. [67, 69]

Ze względu na brak badań obu preparatów nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12. roku życia. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych 1 dobę przed i jedną dobę po podaniu leku. [66, 67]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze, ciąża. [66–69]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 9.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a [66, 67]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych	
	Avonex®	Rebif®
<b>Bardzo częste</b> (≥ 1/10)	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się, bóle głowy	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, odczyn miejscowy i stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	<p>spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, pocenie się, siniaki, kurcze i bóle mięśni, bóle stawów, ból karku, kończyn, pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa, utrata apetytu, nagłe zaczerwienienie, ból, rumień lub siniak w miejscu podania, osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, depresja, bezsenność</p> <p>depresja, bezsenność, biegunka, nudności, wymioty, zmiany skórne (świąd, wysypka), bóle mięśni i stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze, zmęczenie, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz</p>

**Rejestracja:** oba preparaty interferonów beta (Avonex i Rebif) posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej. Zarejestrowane są również do stosowania w Stanach Zjednoczonych. Szczegółowe dane rejestracyjne przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Dane rejestracyjne preparatów Avonex i Rebif [66–69]

Dane rejestracyjne	Avonex	Rebif
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13 marca 1997	4 maja 1998
Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE	EU/1/97/033/002	EU/1/98/063/001, 002 i 003
Data dopuszczenia do obrotu w USA	17 maja 1996	2 marca 2002
Podmiot odpowiedzialny	Biogen Idec Limited	Merck Serono Europe Limited

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce interferony-beta są refundowane jako I linia leczenia w terapii RRSM na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [70]

#### 4.2.2. Interferon beta 1b (Betaferon®; Extavia®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB08) [71, 72]

**Mechanizm działania:** Podobnie jak w poprzednich przypadkach, mechanizm działania interferonu beta 1b w SM nie został dokładnie wyjaśniony. Na drodze oddziaływań z receptorami powierzchniowymi komórek układu immunologicznego powoduje on ekspresję odpowiednich genów uczestniczących w produkcji mediatorów odpowiedzi na leczenie, a więc markerów odpowiedzi biologicznej. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. [71–73]

**Wskazania do stosowania:** Interferon beta 1b (Betaferon; Extavia) został dopuszczony do obrotu na terenie w UE w następujących wskazaniach:

- rzutowo-remisyjnej postaci SM z przynajmniej dwoma rzutami choroby w ciągu ostatnich dwóch lat.

- pojedynczego ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, wymagającym leczenia glikokortykosteroidami podawanymi drogą dożylną, pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn i stwierdzenia dużego ryzyka rozwoju jawnego klinicznie SM,
- wtórnie postępującej postaci SM w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. [71, 72]

Na terenie USA dostępny jest preparat zawierający interferon beta-1b (Betaseron), który został jedynie zarejestrowany w terapii RRSM. [73]

**Schemat i dawkowanie:** u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż. dawka docelowa wynosi 250 µg (0,25 mg). Lek stosuje się podskórnie, co drugi dzień. Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek 62,5 µg, a następnie stopniowe ich zwiększanie. Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na brak formalnych badań klinicznych. [71–73]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby, ciąża. [71–73]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.

Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon [71, 72]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste (≥ 1/10)	objawy grypopodobne, dreszcze, gorączka, reakcja w miejscu iniekcji – stan zapalny, ból
Częste (≥ 1/100 do < 1/10)	martwica w miejscu iniekcji

**Rejestracja:** Lek został zarejestrowany przez FDA pod nazwą Betaseron 23 lipca 1993 roku. Na terenie Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu pod nazwą Betaferon w dniu 30 listopada 1995 roku na podstawie pozwoleń EU/1/95/003/003 i -004 oraz pod nazwą Extavia w dniu 20 maja 2008 roku na podstawie pozwoleń EU/1/08/454/001-007. Podmiotem odpowiedzialnym w przypadku preparatu Betaferon jest Bayer Pharma AG, natomiast preparatu Extavia – Novartis Europharm. [71–73]

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce interferony-beta są refundowane jako I linia leczenia w terapii RRSM na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [70]

### 4.3. Octan glatirameru (Copaxone®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki immunostymulujące (kod ATC: L03AX13) [74]

**Mechanizm działania:** mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów z SM nie został do końca poznany. Uważa się, że działa on poprzez modyfikację procesów odpowiedzi immunologicznej uznawanych za odpowiedzialne za rozwój choroby. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz metodami in vitro wynika, że po podaniu octanu glatirameru specyficzne przeciw niemu limfocyty T ulegają aktywacji na obwodzie. Ze względu na opisywane własności istnieje obawa, że lek ten może wpływać na naturalne reakcje obronne organizmu. [11]

**Wskazania do stosowania:** zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby w RRSM u pacjentów ambulatoryjnych, także tych doświadczających pierwszego rzutu choroby z charakterystyką MRI zgodną z SM. [75, 76]

**Schemat i dawkowanie:** octan glatirameru jest podawany podskórnie w okolicę ramion, brzucha, bioder lub ud w dawce 20 mg/dobę. Miejsce podawania należy codziennie zmieniać. [75, 76]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża. [75, 76]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone [75]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Częste (≥ 1/100)	ropień, nadciśnienie, nagłe ruchy jelit, drożdżycy jamy ustnej, powiększenie gruczołów ślinowych, próchnica zębów, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaburzenia snu, niestabilność emocjonalna, otępienie, hiperwentylacja, katar sienny, egzema, półpasiec, wysypka kropkowa, atrofia skóry, brodawki, ubytki w polu widzenia, brak miesiączki, krwimocz, impotencja, krwotok miesiączkowy, podejrany rozmaz Papanicolaou, częste oddawanie moczu, krwotok z pochwy

**Rejestracja:** Lek został zarejestrowany przez FDA pod nazwą Copaxone 20 grudnia 1996 roku. [75] W Polsce został powtórnie dopuszczony do obrotu na podstawie Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2011 roku (nr pozwolenia: 12562). Podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharmaceuticals Ltd. [77] Wcześniej lek ten dystrybuowany był w Polsce na mocy pozwolenia z dn. 12 grudnia 2006 r., a podmiotem odpowiedzialnym była wówczas firma Sanofi Aventis. [78]

**Refundacja:** Aktualnie w Polsce octan glatirameru jest refundowany jako terapia II linii, w przypadku niepowodzenia lub braku tolerancji na IFNB oraz jako I linia w przypadku stwierdzenia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów-beta w terapii RRSM. Jest on refundowany na zasadach określonych w ramach PL w brzmieniu zgodnym z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [70]

#### 4.4. Fingolimod (Gilenya®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA27) [79]

**Mechanizm działania:** Fingolimod to modulator receptora fosforanu sfingozyny 1, podawany w postaci proleku. Kinaza sfingozynowa metabolizuje go do jego czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu, który ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów 1, 3, 4 i 5 fosforanu sfingozyny 1 na limfocytach, fingolimod w postaci aktywnej blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją. W jej wyniku zmniejsza się ilość chorobotwórczych limfocytów przenikających do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcję z receptorami fosforanu sfingozyny 1 na komórkach nerwowych. [79, 80]

**Wskazania do stosowania:** fingolimod (preparat Gilenya®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem;
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. [79]

**Schemat i dawkowanie:** zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [79, 80]

**Przeciwwskazania:** wg najnowszych doniesień publikowanych zarówno przez EMA, jak i przez FDA, do najważniejszych przeciwwskazań w stosowaniu fingolimodu należą przebyte w ciągu 6 mies. przed planowanym rozpoczęciem terapii incydenty sercowo-naczyniowe (m.in. zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar krwotoczny lub niedokrwienny, niewyrównana czynność serca wymagająca hospitalizacji oraz klasy III / IV), potwierdzone dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego (blok przedsionkowo-komorowy typu II lub III lub zespół chorego węzła zatokowego, wyjściowy odstęp



QT wynoszący  $\geq 500$  ms) oraz stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy Ia i III. Wszyscy pacjenci w trakcie rozpoczynania terapii powinni znajdować się pod stałą kontrolą lekarza i mieć monitorowanie EKG. [81, 82] Do pozostałych przeciwwskazań wg EMA należą zespół niedoboru odporności, zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością), ciężkie zakażenia aktywne i przewlekłe, czynne choroby nowotworowe (z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry), ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [79]

**Działania niepożądane:** działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya [79]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
<b>Bardzo częste</b> ( $\geq 1/10$ )	zakażenia wirusem grypy, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców
<b>Częste</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zakażenia skóry, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, parestezje, migrena, nieostre widzenie, ból oka, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zmniejszenie masy ciała

W trakcie rozpoczynania terapii fingolimodem obserwuje się przejściowe zmniejszenie częstości akcji serca i wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Po podaniu pierwszej dawki zwolnienie częstości akcji serca występuje w ciągu godziny i osiąga maksymalne nasilenie po około 4-5 godzinach. Wszyscy pacjenci powinni być obserwowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii. Stosowanie fingolimodu może również powodować zmiany w poziomie enzymów wątrobowych. Przy wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ( $>5x$  GGN), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji. [79] Z uwagi na obserwowane przypadki występowania obrzęku płamki żółtej zaleca się, aby ciągu 3-4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wykonać badanie okulistyczne. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. [79]

**Rejestracja:** fingolimod został zarejestrowany przez FDA 21 września 2010 roku. [80] W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia EU/1/11/677/001-005 z dnia 17 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. [79]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Gilenya® nie jest refundowany w Polsce.

## 5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 5.1. Cel i metodyka

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu RRSM.

Na etapie wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych dostępnych dla danej opcji terapeutycznej dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia, które przedstawia Tabela 14. W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). W przypadku ich braku do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano badania pierwotne będące randomizowanymi próbami klinicznymi. Danych poszukiwano w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, Cochrane Library, CRD) oraz poprzez analizę referencji wytycznych wydanych przez towarzystwa naukowe zajmujące się stwardnieniem rozsianym. Uzupełniająco przeszukano także rejestr badań klinicznych (clinicaltrials.gov). Data ostatniego przeszukania przypada na 20 lutego 2012 r.

Tabela 14.  
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Oceniane interwencje	Natalizumab Interferony-beta (1a oraz 1b) Octan glatiramery Fingolimod
Punkty końcowe	Częstość rzutów lub zaostrzeń choroby Progresją choroby Bezpieczeństwo
Metodyka	Opracowania wtórne: wiarygodne przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań RCT Badania RCT

### 5.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Przeszukanie baz informacji medycznej pozwoliło na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych tj. uznanych za najpełniejsze pod względem zawartości danych oraz najbardziej aktualne spośród innych dostępnych doniesień, dla każdej z ocenianych interwencji. Łącznie do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano 5 przeglądów systematycznych. Najważniejsze informacje z zakresu metodyki odnalezionych opracowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.  
Wyniki wyszukiwania w ramach wstępnej analizy klinicznej

Autor i rok	Obszar analizy	Typ publikacji	Przeszukane bazy (data przeszukania)
Pucci 2011 (Cochrane Systematic Review)	NAT w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (styczeń 2010)
Rice 2009 (Cochrane Systematic Review)	IFNB w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (sierpień 2007)
Nikfar 2010 (Asian Network for Scientific Information)	Porównanie efektywności poszczególnych IFNB	PS badań RCT oraz nRCT	CENTRAL, MEDLINE, Scopus (lipiec 2009)
Mantia 2010 (Cochrane Systematic Review)	GA w terapii SM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (marzec 2009)
Asaria 2011 (NIHR HTA)	FNG w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (kwiecień 2010)

### 5.2.1. Natalizumab

Wstępną analizę efektywności klinicznej natalizumabu w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2011 (Pucci 2011; Tabela 15). [83]

#### Charakterystyka badań klinicznych

W ramach przeglądu Pucci 2011, ukierunkowanego na identyfikację randomizowanych prób klinicznych, odnaleziono łącznie **trzy** badania spełniające kryteria włączenia do analizy. We wszystkich odnalezionych pracach natalizumab porównywano z **placebo**, w jednej z nich w monoterapii (AFFIRM 2006), w dwóch pozostałych w terapii skojarzonej z interferonem beta (SENTINEL 2009) lub octanem glatirameru (GLANCE 2009).

Jakość odnalezionych badań autorzy przeglądu ocenili jako wysoką w przypadku prac AFFIRM oraz SENTINEL. Za prawidłowy uznano w nich sposób wygenerowania listy randomizacyjnej, ukrycie kodu alokacji, a także sposób zaślepienia otrzymywanych interwencji. W przypadku pracy GLANCE (badanie fazy II) informacje dotyczące metody randomizacji uznano za niewystarczające, nie zidentyfikowano natomiast błędów w sposobie zaślepienia.

We wszystkich pracach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z potwierdzonym RRSM. W pracy AFFIRM 2006 wcześniejsza terapia modyfikująca przebieg choroby nie była dozwolona w trakcie  $\leq 6$  miesięcy poprzedzających rekrutację. Populacja ta określona została jako wcześniej nieleczona (**I linia terapii**). W badaniach oceniających natalizumab w terapii skojarzonej kryteria kwalifikacji zakładały niepowodzenie wcześniejszego leczenia stosowanego w przebiegu choroby przez  $\geq 12$  mies., odpowiednio interferonu beta (SENTINEL) lub octanu glatirameru (GLANCE), a zatem oceniały natalizumab w **II linii terapii**. Łącznie w badaniach udział wzięło 2223 pacjentów,

przy czym na liczebność tą składały się przede wszystkim populacje badań AFFIRM (N = 942) oraz SENTINEL (N = 1196). We wszystkich pracach natalizumab stosowano w dawce 300 mg raz na 4 tyg. Okres interwencji wynosił 2 lata w badaniach AFFIRM oraz SENTINEL, natomiast w badaniu GLANCE był krótszy (6 mies.).

Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu charakterystyki badań włączonych do przeglądu Pucci 2011 zestawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.  
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną NAT względem PLC w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
AFFIRM RCT, DB, PG faza III	NAT vs PLC (116 tyg.)	RRSM wcześniej nieleczone (N = 942)	<b>I-rzędowe PK:</b> Po roku: roczna częstość rzutów Po 2 latach: ocena długotrwałej niesprawności wg EDSS
SENTINEL RCT, DB, PG faza III	NAT + IFNB vs IFNB + PLC (116 tyg.)	RRSM po niepowodzeniu IFNB (N = 1196)	<b>II-rzędowe PK:</b> odsetek pacjentów wolnych od rzutów, wyniki badań MRI, częstość rzutów po 2 latach
GLANCE RCT, DB, PG faza II	NAT + GA vs GA + PLC (24 tyg.)	RRSM po niepowodzeniu GA (N = 110)	Nowe aktywne zmiany w obrazie MRI; bezpieczeństwo

### Najważniejsze wyniki wstępnej analizy klinicznej

Dane dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii raportowano w dwóch pracach (AFFIRM [84] oraz SENTINEL [85]).

Wyniki przeglądu systematycznego Pucci 2011 wskazują, że NAT stosowany zamiast PLC w 2-letnim horyzoncie czasowym, zarówno w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z IFNB, w sposób istotny statystycznie:

- redukuje ryzyko wystąpienia rzutu choroby,
- redukuje ryzyko progresji choroby,
- poprawia jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 (Tabela 17).

Jednocześnie nie zaobserwowano znamiennego statystycznie wpływu NAT na częstość zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w odniesieniu do działań o charakterze ciężkim (Tabela 17). Podano natomiast informację o przedwczesnym zakończeniu badania SENTINEL z powodu dwóch przypadków PML jakie wystąpiły po podaniu NAT + IFNB. W dyskusji autorzy przeglądu cytują doniesienia o kolejnych przypadkach PML indukowanego terapią NAT i zwracają uwagę na fakt, że krótki horyzont badań RCT nie dostarcza wyczerpujących danych w zakresie ryzyka tego powikłania. Wskazano ponadto, że obecnie trwają obligatoryjne rejestry (TOP, TOUCH i TYGRIS) monitorujące skuteczność oraz przede wszystkim bezpieczeństwo pacjentów leczonych natalizumabem, umożliwiające odnotowanie każdego nowego przypadku PML.

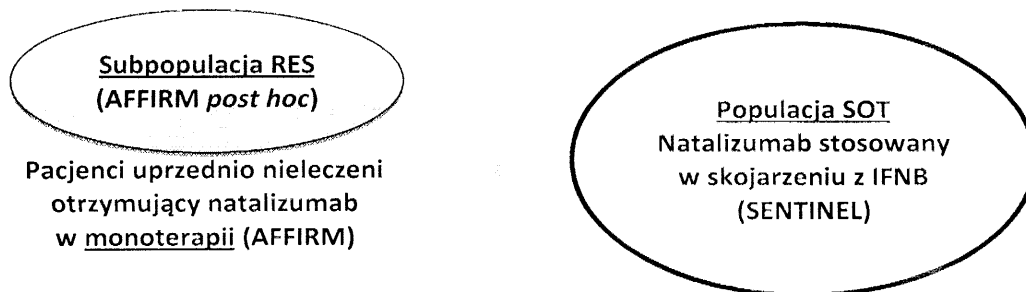
Tabela 17.  
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Porównanie	NAT	PLC	Wynik Parametr [95% CI]
Częstość rzutów choroby odsetek zdarzeń	NAT vs PLC	173/627	169/315	RR = 0,51 [0,44; 0,61]
	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	230/589	365/582	RR = 0,62 [0,55; 0,70]
Progresja choroby odsetek zdarzeń	NAT vs PLC	154/627	116/315	RR = 0,67 [0,55; 0,81]
	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	194/589	239/582	RR = 0,80 [0,69; 0,93]
Wynik PCS wg SF-36 średnia (SD) zmiana	NAT vs PLC	0,67 (11,28)	-1,34 (11,26)	MD = 2,01 [0,48; 3,54]
	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	1,03 (10,2)	-0,93 (10,2)	MD = 1,96 [0,79; 3,13]
Wynik MSC wg SF-36 średnia (SD) zmiana	NAT vs PLC	2,0 (18,67)	-0,53 (18,67)	MD = 2,53 [0,00; 5,06]
	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	0,18 (0,98)	-0,93 (9,98)	MD = 1,14 [-0,00; 2,28]
AEs ogółem	NAT vs PLC	596/627	300/312	RR = 0,99 [0,96; 1,02]
	NAT + IFNB vs IFNB + PLC	584/589	578/582	RR = 1,00 [0,99; 1,01]

Z uwagi na doniesienia o incydentach PML w badaniu z terapią skojarzoną (SENTINEL), natalizumab został dopuszczony do obrotu jedynie w monoterapii, a zatem w schemacie ocenianym w badaniu AFFIRM, które tym samym stanowi główne badanie rejestracyjne. Stosowanie natalizumabu zostało jednocześnie ograniczone do dwóch subpopulacji RRSM o wysokiej aktywności: populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię interferonami, tj. w II linii leczenia (populacja SOT), oraz populacji wcześniej nieleczonej, z szybko postępującą, ciężką postacią RRSM (populacja RES). Oznacza to, że populacja badania AFFIRM, która obejmowała nieleczonych pacjentów z RRSM, tylko częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi przez EMA podstawę do rejestracji natalizumabu w monoterapii w tych subpopulacjach stanowiły w przypadku populacji SOT dane pośrednie z badania SENTINEL (pacjenci po niepowodzeniu IFNB), a w przypadku populacji RES wyniki analizy *post hoc* dla podgrupy RES z badania AFFIRM (Rysunek 3).

Rysunek 3.

Populacje i schemat stosowania natalizumabu w badaniach, na podstawie których lek ten został dopuszczony do obrotu



## 5.2.2. Interferony beta

Wstępną analizę efektywności klinicznej interferonów beta w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2009 (Rice 2009; Tabela 15) [86]. Dodatkowo w wyniku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania RCT opublikowane po dacie ostatniego wyszukania w przeglądzie. [87–89]

### Charakterystyka badań

Do przeglądu Rice 2009 zakwalifikowano osiem randomizowanych prób klinicznych. We wszystkich efektywność kliniczną interferonów porównywano z **placebo**. W trzech pracach oceniano interwencje niezgodne z kryteriami wstępnej analizy klinicznej (interferon alfa oraz forma doustna interferonu beta), wobec czego nie uwzględniano ich w dalszej części dokumentu. W badaniach zidentyfikowanych na skutek dodatkowego przeszukania literatury (BECOME, BEYOND, REGARD) interferony beta porównywano z **octanem glatirameru**. Łącznie do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano **osiem** badań RCT (Tabela 18).

Populację docelową we wszystkich pracach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W jednym badaniu porównującym IFNB vs GA (BECOME) poza chorymi z potwierdzonym RRSM uczestniczyli również pacjenci z klinicznie izolowanym syndromem (CIS) sugerującym obecność stwardnienia rozsianego. W żadnym badaniu protokół nie dopuszczał wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby, a zatem skuteczność interferonów oceniano wyłącznie w **I linii leczenia**. Łącznie w badaniach dla porównania z placebo uczestniczyło 1557 pacjentów, natomiast w badaniach dla porównania z GA 3083 chorych. We wszystkich pracach interferony stosowano w monoterapii, w czterech badaniach oceniano IFNB-b (Betaferon), w pozostałych IFNB-1a (Avonex lub Rebif). W badaniach porównujących IFNB vs GA rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, natomiast wszystkie badania dla porównania z PLC były podwójnie zaślepienie. Schematy dawkowania we wszystkich pracach były zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi danego produktu leczniczego, z wyjątkiem badania OWIMS, w którym IFNB-1 (Rebif) podawano raz w tygodniu. Okres interwencji wahał się od 24 tyg. do 3,5 roku (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną IFNB w terapii RRSM**

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
IFNB MS RCT, DB, PG	IFN-1b (Betaferon) vs PLC 2 lata	RRSM (N = 372) brak wcześniejszej terapii	
Knobler 1993 RCT, DB, CO	IFNB-1b (Betaferon) vs PLC 3 lata <sup>a</sup>	RRSM (N = 31) brak wcześniejszej terapii	
MSCRG RCT, DB, PG	IFNB-1a (Avonex) vs PLC 104 tyg.	RRSM (N = 301) brak wcześniejszej terapii	
OWIMS RCT, DB, PG	IFNB-1a (Rebif) vs PLC 24 tyg.	RRSM (N = 293) brak wcześniejszej terapii	Częstość rzutów choroby Mediana czasu do rzutu Odsetek pacjentów z progresją choroby
PRISMS RCT, DB, PG	IFNB-1a (Rebif) vs PLC 2 lata	RRSM (N = 560) brak wcześniejszej terapii	Czas do progresji Sprawność wg EDSS
BEYOND RCT, OL, PG	IFNB-1b (Betaferon) vs GA <sup>b</sup> 2-3,5 lat	RRSM (N = 2244) brak wcześniejszej terapii	
REGARD RCT, OL, PG	IFNB-1a (Rebif) vs GA 96 tyg.	RRSM (N = 764) brak wcześniejszej terapii	
BECOME RCT, OL, PG	IFNB-1b (Betaferon) vs GA 3 lata	RRSM lub CIS (N = 75) <sup>c</sup> brak wcześniejszej terapii	

a) Skrzyżowanie ramion po 24 tyg. terapii; wszyscy pacjenci stosujący inne schematy dawkowania przeszli do dawki 8,0 MIU.

b) IFNB stosowano w dwóch ramionach w dawce 0,25 mg lub 0,5 mg

c) Pacjenci z CIS stanowili 29% całkowitej populacji.

### Najważniejsze wyniki wstępnej analizy klinicznej

Wyniki przeglądu systematycznego Rice 2009 wskazują, że w 2-letnim horyzoncie czasowym interferony beta stosowane w dawkach zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym zamiast placebo przyczyniają się do znamiennej statystycznie:

- redukcji ryzyka zaostrzenia choroby,
- redukcji ryzyka progresji choroby,
- poprawy sprawności pacjenta ocenianej wg EDSS (Tabela 19).

Wyniki badań RCT porównujących IFNB vs GA nie wykazały znaczących statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do skuteczności terapii, mierzonej jako:

- roczna częstość rzutów choroby (dane niezagregowane z 2 RCT),
- odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby (dane skumulowane z 2 RCT; Tabela 19).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej raportowanych działań niepożądanych towarzyszących terapii interferonami beta należały: objawy grypopodobne, gorączka, ból stawów i mięśni, reakcje skórne w miejscu podania leku oraz podwyższony poziom ALT. Nie analizowano ryzyka działań niepożądanych ogółem (Tabela 19).

Tabela 19.  
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności interferonów beta stosowanych w terapii RRSM przez 2 lata

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Porównanie	Liczba badań (N)	IFNB	PLC/GA	Wynik Parametr [95% CI]
Rzut choroby odsetek zdarzeń	IFNB vs PLC	3 RCT (919)	257/466	315/453	RR = 0,80 [0,73, 0,88]
Progresja choroby odsetek zdarzeń	IFNB vs PLC	3 RCT (919)	92/466	131/463	RR = 0,69 [0,55; 0,87]
Ocena sprawności wg EDSS średnia zmiana	IFNB vs PLC	2 RCT (618)	bd	bd	MD = -0,25 [-0,46; -0,05]
Częstość rzutów choroby roczny wskaźnik częstości	IFNB vs GA	2 RCT (2109)	x	x	MD = 0,01 [-0,06; 0,09] <sup>a</sup>
Brak rzutów choroby odsetek zdarzeń	IFNB vs GA	2 RCT (2109)	759/1283	498/826	RR = 0,99 [0,92; 1,06] <sup>a</sup>

a) Obliczenia własne.

### 5.2.3. Octan glatirameru

Wstępną analizę efektywności klinicznej octanu glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2010 (Mantia 2010; Tabela 14). [90]

#### Charakterystyka badań klinicznych

Przegląd systematyczny Mantia 2010 został ukierunkowany na ocenę octanu glatirameru stosowanego w terapii RRSM oraz PPSM. Łącznie kryteria kwalifikacji spełniło 6 randomizowanych prób klinicznych. Spośród nich w jednym badaniu (Filippi 2006) oceniano formę doustną octanu glatirameru, która nie jest dopuszczona do obrotu, w dwóch z nich populację docelową stanowili pacjenci z PPSM (Bornstein 1991, Wolinsky 2007). Badań tych nie analizowano w dalszej części dokumentu.

W pozostałych trzech pracach (Bornstein 1987, Comi 2001 oraz Johnston 1995) populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM. Łącznie w badaniach udział wzięło 540 pacjentów. We wszystkich skuteczność GA oceniano wyłącznie w I linii leczenia. Nie odnaleziono badań RCT, w których GA stosowano po niepowodzeniu terapii IFNB<sup>1</sup>. We wszystkich próbach GA podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (20 mg/dobę). Rodzaj otrzymywanej interwencji (GA lub PLC) podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich próbach. Okres interwencji wynosił od 9–24 miesięcy (Tabela 20).

aktualnie w Polsce octan glatirameru finansowany jest w II linii leczenia



Tabela 20.  
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną GA względem PLC w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
Bornstein 1987 RCT, DB, PG	GA vs PLC 24 mies.	RRSM (N = 50) wcześniej nieleczeni	Odsetek pacjentów bez rzutów choroby, częstość rzutów, zmiana wynik EDSS, czas do progresji, średnia liczba rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby
Johnston 1995 RCT, DB, PG	GA vs PLC 24 mies.	RRSM (N = 251) wcześniej nieleczeni	
Comi 2001 RCT, DB, PG	GA vs PLC 9 mies.	RRSM (N = 239) wcześniej nieleczeni	Zmiany widoczne w obrazie MRI

### Najważniejsze wyniki

Wyniki przeglądu Mantia 2010 dla 2-letniego okresu interwencji wskazują, że GA stosowany zamiast PLC w terapii RRSM przyczynia się do znamiennej statystycznie:

- poprawy sprawności pacjenta mierzonej wg EDSS,
- redukcji średniej liczby rzutów choroby (Tabela 21).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami w odniesieniu do odsetka pacjentów wolnych od rzutów choroby oraz odsetka pacjentów z progresją choroby.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem GA należą: reakcje skórne w miejscu podania (zaczerwienie, opuchlizna, swędzenie, ból), duszności oraz palpacje.

Tabela 21.  
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności octanu glatirameru stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata

Punkt końcowy	Liczba badań (N)	GA	PLC	Parametr [95%CI]
Odsetek pacjentów z progresją choroby	2 RCT (299)	32/150	42/149	RR = 0.75 [0.51; 1.12]
Średnia zmiana sprawności wg EDSS	2 RCT (301)	x	x	MD = -0.33 [-0.58; -0.08]
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby	2 RCT (299)	84/144	65/143	RR = 1.39 [0.99; 1.94]
Średnia liczba rzutów choroby	2 RCT (298)	x	x	MD = 0.51 [-0.81; -0.22]

### 5.2.4. Fingolimod

Wstępną analizę efektywności klinicznej fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny przygotowany przez brytyjską agencję HTA, przeprowadzającą analizę weryfikacyjną leku (Asaria 2011; Tabela 14) [91]

## Charakterystyka badań klinicznych

Do przeglądu zakwalifikowano dwa badania zaprojektowane jako randomizowane próby kliniczne. W jednej pracy fingolimod porównywano z **placebo** (FREEDOMS), w drugiej grupę kontrolną stanowił **interferon beta-1a** (TRANSFORMS).

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W obu pracach protokoły dopuszczały kwalifikowanie pacjentów uprzednio leczonych terapią modyfikującą przebieg choroby. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej leczenie wynosił 50–60%, co oznacza, że w badaniach tych uczestniczyli chorzy leczeni zarówno w I, jak również w II linii terapii. Łącznie w obu badaniach udział wzięło 2564 chorych z RRSM. W obu badaniach ocenie poddano dwie dawki fingolimodu stosowanego w monoterapii 0,5 mg oraz 1,25 mg. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dawkę dopuszczoną do obrotu stanowi FNG 0,5 mg. W badaniu porównującym FNG z IFNB pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali preparat Avonex w dawce 30 µg/tydz. (dawka rejestracyjna). Okres interwencji wynosił 24 mies. dla porównania z placebo oraz 12 mies. dla porównania z IFNB-1a.

Tabela 22.  
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną FNG względem PLC oraz IFNB w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
FREEDOMS	FNG 0,5 vs FNF 1,25 vs PLC (24 mies.)	RRSM (N = 1272) ok. 60% wcześniej leczonych	I-rzędowy PK: roczna częstość rzutów choroby (ARR) II-rzędowe PK: ocena progresji choroby, wyniki badań MRI
TRANSFORMS	FNG 0,5 vs FNF 1,25 vs IFNB (12 mies.)	RRSM (N = 1292) ok. 50% wcześniej leczonych	

### Najważniejsze wyniki wstępnej analizy efektywności klinicznej

Wyniki przeglądu Asaria 2011 wskazują, że fingolimod w dawce rejestracyjnej prowadzi do znamiennej statystycznie:

- redukcji rocznej częstości rzutów choroby w porównaniu z placebo oraz interferonem,
- wzrostu odsetka pacjentów wolnych od progresji choroby w porównaniu z placebo (Tabela 23).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, których istotną statystycznie przewagę w grupie FNG raportowano zarówno w porównaniu z PLC, jak i w porównaniu z IFNB, należą objawy grypopodobne oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. W przeglądzie nie raportowano odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane (Tabela 23).

Tabela 23.  
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności fingolimodu stosowanego w terapii RRSM

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Porównanie	FNG	PLC/IFNB	Wynik Parametr [95% CI] <sup>a</sup>
Częstość rzutów choroby wskaźnik rocznej częstości	FNG 0,5 vs PLC	0,18	0,40	p < 0,001
	FNG 0,5 vs IFNB	0,16	0,33	p < 0,001
Brak progresji choroby odsetek zdarzeń	FNG 0,5 vs PLC	82,3%	75,9%	HR = 0,70 [0,52; 0,96]
	FNG 0,5 vs IFNB	94,1%	92,1%	HR = NS

a) W przypadku braku wyniku dla różnicy pomiędzy grupami raportowanego za pomocą parametru RR/MD, przedstawiono wartość p.

### 5.2.5. Porównanie efektywności klinicznej poszczególnych interferonów

Porównawczą ocenę skuteczności dostępnych na rynku trzech preparatów IFNB zarejestrowanych w terapii RRSM przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny Nikfar 2010 oraz badania pierwotne (Mazdeh 2010) opublikowane po dacie ostatniego przeszukania w przeglądzie (Tabela 15). [92, 93]

Przegląd ukierunkowany został na identyfikację danych pochodzących zarówno z randomizowanych prób klinicznych, jak również z obserwacji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Łącznie do przeglądu zakwalifikowano 6 prac, w tym 4 zaprojektowane jako RCT oraz 2 badania nRCT. W ramach odnalezionych badań dostępne były wszystkie możliwe porównania poszczególnych interferonów, tj.: Avonex vs Rebif (3 badania), Avonex vs Betaferon (4 badania) oraz Rebif vs Betaferon (3 badania).<sup>2</sup> We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci z RRSM. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych badaniach była zbliżona. Łączna wielkość próby wynosiła 5266 pacjentów. We wszystkich pracach oceniane interwencje stosowano w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Wyjściowo przegląd ukierunkowano na ocenę wpływu poszczególnych preparatów na progresję choroby mierzoną za pomocą skali EDSS oraz na częstość występowania rzutów SM. Z uwagi na ograniczoną liczbę danych o zbieżnym sposobie raportowania w poszczególnych badaniach, ostatecznie przeprowadzenie metaanalizy było możliwe jedynie w odniesieniu do rzutów choroby.

Wyniki przeglądu wskazują, że w odniesieniu do redukcji ryzyka rzutu choroby brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami obserwowano w przypadku porównań:

- Avonexu vs Rebif (RR = 0,85 [0,57; 1,25]; skumulowany wynik 3 badań),
- Avonexu vs Betaferon (RR = 0,91 [0,75; 1,10]; skumulowany wynik 4 badań).

Jedynie w przypadku porównania Rebif vs Betaferon wynik metaanalizy wskazywał na przewagę Betaferonu, jednakże wartość parametru RR, wynosząca 0,90 [0,82; 1,00], znajdowała się na granicy istotności statystycznej, sugerując, że obserwowana przewaga była nieznacząca.

<sup>2</sup> Jedno badanie mogło dotyczyć więcej niż jednego porównania.

Analiza heterogeniczności przeprowadzona przez autorów przeglądu wykazała, że wszystkie uzyskane wyniki cechowała znamienna statystycznie niejednorodność, wynikająca z rozbieżnych kierunków wnioskowania statystycznego pomiędzy poszczególnymi pracami. Analiza wyników pojedynczych badań wykazała, że w režimie prób randomizowanych (INCOMIN, EVIDENCE) skuteczność poszczególnych preparatów różniła się pomiędzy sobą, wskazując, że preparatem o najmniejszej skuteczności był Avonex. Z kolei wyniki włączonego do przeglądu dużego badania obserwacyjnego (N = 4754), oddającego rzeczywistą efektywność tych preparatów (QUASIMS 2007), wskazują, że w praktyce klinicznej leki te cechuje porównywalna skuteczność. W dyskusji autorzy pracy QUASIMS powołują się również na wyniki ośmiu innych obserwacyjnych prób klinicznych, których wnioski pozostają zbieżne z rezultatami badania QUASIMS. Różnice pomiędzy obserwacjami prowadzonymi w warunkach eksperymentalnych oraz warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wynikać mogą z różnic w sposobie doboru próby docelowej. W badaniach z randomizacją, z uwagi na ściśle zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, populacja badana zwykle odbiega od populacji leczonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pod tym względem badania obserwacyjne z reguły lepiej odzwierciedlają rzeczywistą charakterystykę populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostają również dodatkowe czynniki, które w fazie oceny eksperymentalnej nie odgrywają tak znacznej roli, natomiast uwidaczniają się zazwyczaj w warunkach praktyki klinicznej. Mowa tu o wpływie stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych („*drug adherence*”), które w próbach randomizowanych znajduje się pod ścisłą kontrolą badaczy. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci pozbawieni takiego nadzoru rzadziej pilnują systematycznego przyjmowania leków, z tendencją do pomijania dawek leków wymagających częstszego przyjmowania, [94] w przypadku interferonów beta będą to preparaty Rebif oraz Betaferon. Z tego względu obserwowane w badaniach randomizowanych różnice w skuteczności poszczególnych preparatów interferonów beta nie znajdują odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, która wskazuje na równoważne efekty terapeutyczne uzyskiwane w trakcie terapii poszczególnymi lekami.

W zidentyfikowanej po dodatkowym przeszukaniu baz informacji medycznej pracy Mazdeh 2010 udział wzięło 90 pacjentów w wieku 14–50 lat z potwierdzonym SM, najczęściej o przebiegu rzutowo-remisyjnym, których podzielono w sposób losowy na trzy grupy, zrównoważone pod względem liczebności i cech demograficznych. W poszczególnych ramionach przypisaną interwencję stanowiły: Avonex, Rebif lub Betaferon, podawane w dawkach zgodnych z ich wskazaniami rejestracyjnymi. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W badaniu ocenie poddano wpływ poszczególnych preparatów na progresję choroby mierzoną wynikiem w skali EDSS oraz częstość rzutów choroby.

Wyniki porównawczej analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania wykazały, że w odniesieniu do:

- częstości rzutów choroby średnia procentowa redukcja wyniku względem wartości początkowych była zbliżona w poszczególnych ramionach i wynosiła 61% (Avonex), 48% (Betaferon) oraz 45% (Rebif), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi preparatami ( $p = 0,447$ ),

- progresji choroby średnia procentowa zmiana wyniku w skali EDSS wynosiła 29,8% (Avonex), 24,3% (Betaferon) oraz 26,3% (Rebif), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami ( $p = 0,998$ ).

Podsumowując, odnalezione dane wskazują, że różnice w efektywności poszczególnych preparatów IFNB, wykazane w badaniach RCT, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej nie są obserwowane. Oznacza to, że rzeczywista skuteczność poszczególnych preparatów z grupy IFNB w terapii RRSM wydaje się być zbliżona.

### 5.3. Podsumowanie

1. Skuteczność natalizumabu oraz potencjalnych komparatorów w terapii RRSM została potwierdzona w poprawnie zaprojektowanych badaniach randomizowanych.
2. Wyniki obserwacji prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że skuteczność poszczególnych preparatów interferonów jest porównywalna.
3. Profil bezpieczeństwa poszczególnych leków jest odmienny i charakterystyczny dla każdej interwencji, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wymaga poszerzenia danych o obserwacje pochodzące z dłuższego niż w badaniach RCT horyzontu czasowego, co najmniej z faz przedłużonych badań RCT
4. Szacunkowa analiza dostępności dowodów naukowych wykazała, że dla poszczególnych opcji terapeutycznych dostępne są następujące porównania:
  - a. NAT vs PLC (w monoterapii 1 RCT, w terapii skojarzonej 2 RCT).
  - b. IFNB vs PLC (5 RCT),
  - c. IFNB vs GA (3 RCT),
  - d. GA vs PLC (3 RCT),
  - e. FNG vs PLC (1 RCT).
  - f. FNG vs IFNB (1 RCT).
5. We wszystkich pracach, z wyjątkiem jednej (BECOME: IFNB vs GA), uczestniczyli wyłącznie dorośli pacjenci z RRSM (populacja zgodna z analizowaną).
6. Okres interwencji większości badań był zbliżony i sięgał 2-letniego horyzontu czasowego.
7. W głównym badaniu rejestracyjnym dla NAT, w którym lek ten stosowano w monoterapii (AFFIRM), uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni w przebiegu choroby o różnym stopniu aktywności SM, podczas gdy wskazanie zawęża stosowanie NAT wyłącznie do populacji z wysoką aktywnością choroby, w tym: uprzednio nieleczonych (populacja RES) lub uprzednio nieskutecznie leczonych IFNB (populacja SOT). Podstawą do dopuszczenia NAT do stosowania w tych grupach pacjentów były dane pochodzące w przypadku pacjentów RES z analizy *post hoc* badania AFFIRM, a w przypadku pacjentów SOT z badania SENTINEL (wnioskowanie pośrednie). Z tego względu

w głównej analizie klinicznej konieczne jest uzupełniające przedstawienie danych pochodzących z tych doniesień.

8. W badaniach RCT dla IFNB oraz GA skuteczność tych terapii oceniano wyłącznie w I linii leczenia, nie odnaleziono badań RCT dla wspomnianych leków stosowanych w II linii leczenia. Na etapie wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono również informacji o wyodrębnianiu w ramach tych badań subpopulacji o zwiększonej aktywności choroby (populacja RES).
9. W badaniach dla FNG populację docelową stanowili zarówno pacjenci uprzednio nieleczeni, jak również pacjenci stosujący wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby.

Tabela 24.  
Podsumowanie danych zebranych na etapie wstępnej analizy efektywności klinicznej terapii stosowanych w RRSM

Porównanie	Badanie	Oceniana populacja docelowa			Okres interwencji
		RRSM	N	Wcześniejsze LMPCh	
NAT vs PLC	AFFIRM	✓	942	NIE	116 tyg. ~ 2 lata
	SENTINEL (NAT + IFNB)	✓	1196	TAK	116 tyg.
	GLANCE (NAT + GA)	✓	110	TAK	24 tyg.
IFNB vs PLC	PRISM 1998	✓	560	NIE	2 tyg.
	MSCRG 1996	✓	301	NIE	104 tyg.
	IFNB MS 1993	✓	372	NIE	2 lata
	Knobler 1991	✓	31	NIE	3 lata
	OWIMS 1991	✓	293	NIE	24 tyg.
GA vs PLC	Johnston 1995	✓	251	NIE	2 lata
	Comi 2001	✓	239	NIE	9 mies.
	Bornstein 1987	✓	50	NIE	2 lata
IFNB vs GA	BEYOND	✓	2224	NIE	2–3,5 roku
	BECOME	RRSM lub CIS	75	NIE	3 lata
	REGARD	✓	764	NIE	96 tyg.
FNG vs PLC	FREEDOMS	✓	1272	NIE/TAK <sup>a)</sup>	2 lata
FNG vs IFNB	TRANSFORMS	✓	1292	NIE/TAK <sup>a)</sup>	1 rok

a) Ok 50–60% pacjentów stosowała wcześniej leczenie modyfikujące przebieg choroby.

## 6. SPOSOBY FINANSOWANIA TERAPII STOSOWANYCH W RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

### 6.1. Leki refundowane w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku, od 1 lipca 2012 roku leki immunomodulujące będą refundowane w Polsce w ramach Programów Lekowych. Do leków uwzględnionych w PL należą: interferony-beta oraz octan glatirameru. [70]

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego, terapię I linii stanowią interferony-beta. Niepowodzenie lub brak tolerancji na IFNB jest podstawą do włączenia GA bez konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta. W przypadku stwierdzenia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania IFNB (Tabela 25), pacjenci mogą rozpocząć leczenie od GA, jednakże w takiej sytuacji muszą przejść pełną ścieżkę kwalifikacji do Programu Lekowego.

**Tabela 25.**  
Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta zgodnie z PL

Przeciwwskazania pierwotne	Nietolerancja interferonów beta
Nadwrażliwość na lek	Ostre reakcje nadwrażliwości
Współtowarzyszająca inna postać choroby	Wzrost poziomu transaminaz wątrobowych lub kliniczne objawy niewydolności wątroby
Zdekompensowana niewydolność wątroby	Leukopenia, trombocytopenia lub niedokrwistość
Zaburzenia czynności tarczycy	Objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka
Padaczka, depresja niepoddająca się leczeniu	Zaburzenia czynności tarczycy
Inne przeciwwskazania wymienione w ChPL	Wielogniskowe zmiany skórne

Zasady kwalifikacji do Programu Lekowego opierają się na systemie punktacji, który opisano w osobnej tabeli (Tabela 26). Pacjenci mogą ubiegać się o refundację leków w terapii RRSM, jeżeli łączna suma punktów wynosi co najmniej 15. Dolna granica wieku wymagana w przypadku terapii interferonami wynosi 12 lat, natomiast GA mogą otrzymywać wyłącznie dorośli. Diagnoza RRSM powinna zostać postawiona w oparciu o kryteria McDonald'a z 2005 roku.

Schemat dawkowania leków w ramach Programu Lekowego jest zgodny z zapisem ChPL. Leczenie w ramach opisywanego programu trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia maksymalnie do 60 miesięcy. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia.

Tabela 26.  
Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta

	Kryterium	Wartość punktowa
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	6–10 lat	2
	Powyżej 10 lat	1
Postać choroby	Rzutowa bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) w skali EDSS	0–2	6
	2,5–4	5
	4,5–5	2
	Powyżej 5	1

## 6.2. Finansowanie natalizumabu

### 6.2.1. Projekt Programu Lekowego

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### 6.2.2. Aktualny status refundacyjny w innych krajach europejskich

[Redacted text block]



[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]

### 6.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych nowoczesnych, nier refundowanych do tej pory w Polsce terapii ukierunkowanych na leczenie RRSM, tj. natalizumabu (preparatu Tysabri®) oraz fingolimodu (preparatu Gilenya®). W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTM) oraz za granicą: w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH).

W Polsce Rada Konsultacyjna AOTM w swoim stanowisku nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 roku uznała za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. Przyczyną wydania negatywnej decyzji był zbyt krótki horyzont czasowy przedstawionych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa terapii oraz niesatysfakcjonujący stosunek korzyści klinicznych do kosztów leczenia. [96] Jednakże Prezes AOTM w dokumencie nr 19/2010 wydanym tego samego dnia przedstawił pozytywną rekomendację odnośnie ww. świadczenia, warunkowaną obniżeniem kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita. [97] Do dnia 3 kwietnia 2012 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych nie wydała rekomendacji odnośnie finansowania fingolimodu, jednakże z informacji prasowych przedstawionych przez producenta leku wynika, że aktualnie jest on poddawany ocenie weryfikacyjnej. [97]

Natalizumab otrzymał pozytywną rekomendację wszystkich rozpatrywanych zagranicznych agencji HTA. NICE, PBAC oraz CADTH wydały również pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania fingolimodu w leczeniu stwardnienia rozsianego. [98, 99] Z kolei szkocka agencja HTA (NHS Scotland) uznała finansowanie fingolimodu ze środków publicznych za niezasadne. Francuski HAS nie przedstawił swojego stanowiska w tej sprawie. Szczegóły dotyczące rekomendacji finansowych przedstawiają Tabela 31 i Tabela 30, a ich podsumowanie Tabela 31.

Tabela 29.  
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania natalizumabu

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
AOTM	Pozytywna	Rekomenduje zakwalifikowanie natalizumabu jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu RRSM w ramach TPZ (obecnie PL), pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do 3 x PKB / QALY per capita. [97] <sup>a</sup>
NICE	Pozytywna	Rekomenduje pod warunkiem stosowania u pacjentów z szybko postępującą, wysoce aktywną postacią RRSM. [49]
NHS Scotland	Pozytywna	Rekomenduje pod warunkiem stosowania u pacjentów z szybko postępującą, wysoce aktywną postacią RRSM. [100]
HAS	Pozytywna	Rekomenduje w lecznictwie zamkniętym, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. [101]
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. [102]
CADTH	Pozytywna	Rekomenduje z ograniczeniem do pacjentów stosujących dotychczas $\geq 2$ LMPCh (lub mających przeciwwskazania do ich zastosowania) oraz pacjentów, u których badania MRI wykazały progresję SM i w trakcie ostatniego roku wystąpiły $\geq 2$ rzuty choroby. [103]

a) Rekomendacja prezesa AOTM, w odróżnieniu od stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM.

Tabela 30.  
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania fingolimodu

Agencja HTA	Rekomendacja	Szczegóły
AOTM	Brak rekomendacji	Do dnia 3 kwietnia 2012 r. nie opublikowano rekomendacji. <sup>a</sup>
NICE	Pozytywna	Rekomenduje z ograniczeniem zastosowania do II linii. [104]
NHS Scotland	Negatywna	Nie rekomenduje w terapii RRSM z powodów ekonomicznych. [105]
HAS	Brak rekomendacji	Do dnia 3 kwietnia 2012 r. nie opublikowano rekomendacji.
PBAC	Pozytywna	Rekomenduje zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. [99]
CADTH	Pozytywna	Rekomenduje z ograniczeniem stosowania do pacjentów z RRSM, którzy nie odpowiedzieli na leczenie IFNB lub GA lub mają przeciwwskazania do tego typu terapii oraz u których badania MRI wykazało progresję choroby i w trakcie ostatniego roku doświadczyli $\geq 2$ rzutów SM. [98]

a) Zgodnie z doniesieniami producenta leku aktualnie w trakcie oceny weryfikacyjnej zasadności finansowania ze środków publicznych.

Tabela 31.  
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących natalizumabu oraz fingolimodu w stwardnieniu rozsianym

Lek	Rekomendacje dotyczące finansowania terapii w RRSM					
	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC	HAS
Natalizumab	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Fingolimod	BRAK	TAK	NIE	TAK	TAK	BRAK

## 7. KOSZTY TERAPII STOSOWANYCH W RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty terapii RRSM. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie ceny substancji czynnych, nie analizując kosztów podania leków ani innych kosztów związanych z terapią. Na tej podstawie wyliczono jedynie szacunkowy poziom wydatków związanych ze stosowaniem poszczególnych leków, co pozwala na orientacyjne wyznaczenie różnic pomiędzy interwencjami z precyzją wystarczającą do określenia komparatorów w ramach analiz HTA. Poniższa analiza, ze względu na pominięcie istotnych kategorii kosztowych, nie może służyć do podejmowania decyzji refundacyjnych. Pełna analiza kosztów jest elementem analizy ekonomicznej.

### 7.1. Dawkowanie

Schemat dawkowania leków modyfikujących przebieg RRSM ustalano na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Szczegóły przedstawia Tabela 32.

Tabela 32.  
Schematy dawkowania leków stosowanych w terapii RRSM

Lek	Produkt leczniczy (producent)	Schemat dawkowania	Źródło
Natalizumab	Tysabri® (Biogen Idec Ltd.)	300 mg co 4 tygodnie	ChPL Tysabri®
Fingolimod	Gilenya® (Novartis)	0,5 mg raz na dobę	ChPL Gilenia®
Interferon beta-1a	Avonex® (Biogen Idec Ltd.)	44µg 3 razy w tyg	ChPL Avonex®
	Rebif® (Merck Serono Europe Ltd)	30 µg raz na tydzień	ChPL Rebif®
Interferon beta-1b	Betaferon® (Bayer Pharma AG)	0,25 mg co 2dni	ChPL Betaferon®
	Extavia® (Novartis Europharm)	0,25 mg co 2dni	ChPL Extavia®
Octan glatirameru	Copaxone® (Teva Pharmaceuticals Ltd)	20 mg raz na dobę	ChPL Copaxone®

### 7.2. Koszty terapii

Koszty terapii w przypadku leków, które aktualnie w Polsce finansowane są ze środków publicznych, ustalano na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku. [70] Dane dotyczące kosztów natalizumabu zostały dostarczone przez Zamawiającego. Z uwagi na trudności w zidentyfikowaniu oficjalnych cen fingolimodu obowiązujących na rynku polskim, w celu szacunkowego określenia wydatków związanych z terapią tym lekiem posłużono się ceną ustaloną w wyniku postępowania przetargowego. [106, 107]

W celu przybliżonego określenia różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami koszty terapii obliczono w jednakowym dla wszystkich leków, 4-tygodniowym horyzoncie czasowym (z uwzględnieniem 365,25 dnia w roku).

Analiza kosztów leczenia wykazała, że wszystkie aktualnie refundowane terapie generują wydatki na zbliżonym poziomie. Miesięczny koszt terapii tymi lekami mieści się w granicach 3000–5000 zł i pokrywany jest w całości przez płatnika publicznego (NFZ).

Koszty związane z terapią fingolimodem wyliczone na podstawie postępowania przetargowego wynoszą blisko 8500 zł (Tabela 33).

Tabela 33.  
Zestawienie kosztów terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wg obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 roku

Lek	Zawartość opakowania	Cena za opakowanie (hurtowa brutto) [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena miesięcznej terapii <sup>a</sup> [zł]	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Fingolimod*	14 mg	7 776	-	8 452,93	Przetargi <sup>b</sup>
Interferon beta-1a	Rebif 44	528 µg	4372,79–4459,46	4 753,46	
	Avonex	120 µg	3021,89	3 284,96	
Interferon beta-1b	Betaferon	3750 µg	3271,5	3 319,21	Obwieszczenie MZ z dnia 28 czerwca 2012 roku
	Extavia	3750 µg	3062,34	3 107	
Octan glatirameru	560 mg	2 889 zł	2 889	3 140,50	

a) Przy założeniu 365,25 dnia w roku.

b) Ceny oszacowano na podstawie postępowania przetargowego, ogłoszonego przez SPZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 2 im. WAM Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów. [106, 107]

## 8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, z zawężeniem do technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [108]

Leczenie SM polega na ciągłym modyfikowaniu przebiegu choroby, mającym na celu redukcję częstości rzutów oraz spowalnianie progresji niepełnosprawności. Obecnie w terapii modyfikującej przebieg choroby na rynkach farmaceutycznych dostępne są preparaty o działaniu immunomodulującym lub immunosupresyjnym.

Wśród preparatów o ugruntowanej pozycji na rynku, należących obecnie do standardów postępowania w terapii RRSM, należą preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru. Wytyczne praktyki klinicznej wymieniają te leki w I linii leczenia niezależnie od stopnia aktywności choroby. Do nowoczesnych terapii zaliczane są również natalizumab oraz fingolimod. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, a także rekomendacjami wytycznych praktyki klinicznej, w terapii RRSM natalizumab należy stosować w I linii u dorosłych pacjentów z szybko postępującą chorobą (populacja RES) lub w II linii po niepowodzeniu interferonów beta lub octanu glatirameru (populacja SOT). Jednakowe wskazanie w terapii RRSM posiada fingolimod. Na rynku dostępne są również leki o immunosupresyjnym profilu działania, wśród nich najczęściej wymienianą opcją jest mitoksantron. Zgodnie z wytycznymi lek ten stanowi opcję ostatniego rzutu, w praktyce jego stosowanie jest silnie ograniczone tylko do wybranych sytuacji klinicznych. W Polsce żaden preparat mitoksantronu nie jest obecnie dopuszczony do obrotu, a analiza rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała, że nawet przed wyrejestrowaniem lek ten w warunkach polskich stosował znikomy odsetek pacjentów. Z tego względu mitoksantron nie był rozważany jako potencjalny komparator w analizach HTA. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku pozostałych leków immunosupresyjnych (metotreksat, azatiopryna), które wprawdzie dostępne są w Polsce, ale nie posiadają zapisanego w ChPL wskazania do stosowania w SM.

Aktualnie w Polsce do opcji finansowanych ze środków publicznych należą interferony beta oraz octan glatirameru. Leki te wydawane są pacjentom nieodpłatnie w ramach PL. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu refundowaną terapię I linii stanowią interferony, a dopiero w przypadku ich niepowodzenia lub przeciwwskazań zaleca się octan glatirameru, który stanowi (w myśli zapisu PL) opcję terapeutyczną II linii. Obecny kształt PL oznacza, że wprowadzenie natalizumabu do wykazu świadczeń gwarantowanych zgodnie z wnioskiem refundacyjnym stworzyłoby w praktyce alternatywę dla części pacjentów (populacja RES) w terapii I linii oraz w terapii II linii dla pacjentów SOT. Z tego względu **interferony stanowią komparator dla natalizumabu w terapii I linii w grupie pacjentów**

**RES**, natomiast **octan glatirameru stanowi komparator w II linii leczenia**, w grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami.

Natalizumab stanowił będzie również opcję terapeutyczną dla pacjentów po nieskuteczności INFB oraz GA, czyli w **III linii terapii**, bądź też w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych LMPCh i przeciwwskazań do drugiego. W tej grupie chorych aktualnie żadna opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności nie jest powszechnie dostępna (tj. finansowana ze środków publicznych). Wobec niskiego rozpowszechnienia terapii immunosupresyjnych (mitoksantron, azatiopryna, metotreksat), aktualnie większość chorych w III linii terapii nie stosuje leczenia modyfikującego przebieg choroby, a postępowanie ograniczone jest u nich zazwyczaj do leczenia objawowego oraz leczenia rzutów choroby (za pomocą sterydów). Oznacza to, że natalizumab w pewnej grupie chorych z SM będzie alternatywą dla leczenia objawowego, zdefiniowanego jako najlepsza dostępna terapia objawowa (*Best Supportive Care*, BSC), która tym samym również stanowi komparator dla natalizumabu.

Fingolimod nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Również AOTM nie wydał do tej pory rekomendacji w sprawie refundowania fingolimodu w terapii RRSM. Z informacji prasowych wynika jednak, że lek ten znajduje się aktualnie w fazie oceny weryfikacyjnej prowadzonej przez polską agencję HTA. Ponieważ jego wskazania rejestracyjne pokrywają się z zapisanymi w ChPL dla natalizumabu należy założyć, że również wniosek refundacyjny odnosi się do tych właśnie grup pacjentów, a to z kolei oznacza, że pozytywne rozpatrzenie wniosku może spowodować, że fingolimod stanie się alternatywą dla natalizumabu zarówno w populacji RES, jak i w podgrupie SOT. Z tego względu **fingolimod stanowi komparator dla natalizumabu zarówno w I linii, jak również w II linii terapii**.

Podsumowując, komparatorami dla natalizumabu w ramach analiz HTA będą:

- **w populacji RES (I linia terapii):** interferony beta oraz fingolimod,
- **w populacji SOT (II linia terapii):** octan glatirameru oraz fingolimod,
- **w populacji SOT (III linia terapii):** BSC oraz fingolimod.



## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 9.1. Populacja

W głównym badaniu rejestracyjnym dla natalizumabu (AFFIRM) grupę badaną stanowili dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni, o różnym stopniu aktywności choroby (**populacja ogólna z RRSM**). Faktyczne wskazanie rejestracyjne zostało jednak ograniczone wyłącznie do pacjentów z wysoką aktywnością choroby, rozumianą jako szybko postępująca SM u pacjentów wcześniej nieleczonych (**populacja RES**) lub brak poprawy przebiegu choroby pomimo stosowania interferonów beta (**populacja SOT**). Wniosek o finansowanie natalizumabu ze środków publicznych dotyczyć będzie tych właśnie populacji zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym. Z uwagi jednak na ograniczoną ilość i jakość dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o skuteczności natalizumabu względem wybranych opcji terapeutycznych w grupie RES i SOT, w ramach analiz HTA przedstawione zostaną również wyniki w populacji ogólnej z badania AFFIRM.

### 9.2. Interwencja

Natalizumab stosowany dożylnie w dawce 300 mg raz na 4 tyg.

### 9.3. Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA będą:

- w **populacji RES** (I linia terapii): interferony beta oraz fingolimod.
- w **populacji SOT** (II linia terapii): octan glatirameru oraz fingolimod.
- w **populacji SOT** (III linia terapii): BSC oraz fingolimod.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 8.

### 9.4. Punkty końcowe

Podstawowymi celami terapeutycznymi w SM jest ograniczenie częstości rzutów choroby oraz spowolnienie progresji niepełnosprawności. Parametry te mają bezpośredni wpływ na jakość życia oraz długość przeżycia pacjentów, dlatego należą do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz dla pacjenta.

Istotna jest również obserwacja pacjenta pod kątem nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu kontrastem, które mają wprawdzie charakter zastępczych punktów końcowych, ale korelują ze stopniem niesprawności fizycznej.

Z uwagi na fakt, że SM dotyka głównie młode osoby w sile wieku, potencjalnie zdolne do wykonywania pracy zawodowej i aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie, ocenie w ramach analiz HTA należy poddać również jakość życia pacjentów z RRSM. Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.

Podsumowując, w ramach analiz HTA ocenione zostaną następujące punkty końcowe raportowane w postaci dychotomicznej lub ciągłej:

- choroba nieaktywna uwzględniająca brak klinicznych i radiologicznych oznak SM,
- rzuty choroby, w tym:
  - roczna częstość rzutów SM,
  - odsetek pacjentów wolnych od rzutów SM,
  - odsetek pacjentów z  $\geq 1$  rzutem SM,
- progresja choroby mierzona za pomocą skali EDSS,
- zmiany w obrazie MRI, w tym:
  - widoczne po wzmocnieniu gadolinem,
  - T1-zależne,
  - T2-zależne,
- jakość życia mierzona dowolną skalą lub kwestionariuszem,
- zgony,
- przerywanie terapii,
- bezpieczeństwo, w tym:
  - działania niepożądane ogółem,
  - ciężkie działania niepożądane ogółem,
  - szczegółowe działania niepożądane.

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu względem aktywnych komparatorów. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rekomendacjami większości towarzystw naukowych i agencji HTA populację docelową dla natalizumabu stanowią pacjenci z wysoce aktywną chorobą, w tym podgrupa wcześniej nieleczona z szybko postępującym SM (populacja RES) oraz podgrupa wcześniej leczona, nieodpowiadająca na terapię I linii (populacja SOT). Wstępna analiza kliniczna wykazała jednak, że dowody na skuteczność natalizumabu w tych subpopulacjach są ograniczone i sprowadzają się w przypadku pacjentów RES do danych z analizy *post hoc* głównego badania rejestracyjnego (AFFIRM), a w przypadku pacjentów SOT do pośredniego wnioskowania na podstawie wyników pracy SENTINEL, w której natalizumab podawano w terapii łączonej z IFNB, podczas gdy zgodnie z ChPL natalizumab może być stosowany wyłącznie w monoterapii. Najlepsze dostępne dowody na skuteczność natalizumabu w monoterapii, a zatem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL, pochodzą z badania rejestracyjnego AFFIRM, w którym populację badaną stanowili pacjenci z RISM wcześniej nieleczeni, o różnym stopniu aktywności choroby (populacja ogólna), w tym również podgrupa RES. Badanie AFFIRM dotyczyło porównania NAT z PLC, przy czym, w obu grupach w identyczny sposób postępowano w przypadku wystąpienia rzutu SM, a także nie było zabronione stosowanie leczenia objawowego, a zatem grupę PLC w badaniu AFFIRM można traktować jako najlepszą dostępną terapię objawową (BSC).

Obecny kształt PL narzuca w analizach HTA konieczność porównania natalizumabu w populacji RES, tj. w I linii leczenia, z interferonami beta. W II linii leczenia (populacja SOT) obecnie refundowaną technologią, z którą należy porównać natalizumabu, jest octan glatirameru. Porównanie z fingolimodem, z uwagi na jego wskazania rejestracyjne, powinno dotyczyć zarówno populacji RES, jak również pacjentów SOT. Jednocześnie identyfikacja badań w ramach wstępnej analizy klinicznej wykazała, że dla IFNB i GA dostępne są wyłącznie badania RCT oceniające skuteczność tych terapii w I linii w populacjach o zróżnicowanej aktywności choroby (populacja ogólna), natomiast populacja badań dla fingolimodu ma charakter mieszany i obejmuje zarówno I, jak i II linię terapii. Na etapie wstępnej analizy klinicznej nie udało się ustalić, czy sposób prezentowania danych w publikacjach dla fingolimodu pozwoli na wyodrębnienie subpopulacji dla I oraz II linii leczenia, a także czy w pracach tych prezentowane są wyniki dla podgrupy pacjentów RES.

Oznacza to, że największe prawdopodobieństwo przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi dotyczy populacji ogólnej. Na etapie analizy klinicznej odnaleziono badania RCT poddane zostaną dokładnej weryfikacji w celu zidentyfikowania podgrup zgodnych z wnioskiem refundacyjnym (populacje RES oraz SOT). W przypadku braku takich danych porównanie pośrednie natalizumabu z komparatorami zostanie przeprowadzone w populacji ogólnej, natomiast poszukiwane będą inne dowody niższej jakości (wyniki badań obserwacyjnych), które pozwolą określić, czy kierunek wnioskowania statystycznego z porównania pośredniego dla populacji ogólnej będzie prawdziwy również w przypadku podgrup RES i SOT, a także czy w związku z tym ekstrapolowanie wyników porównania pośredniego z populacji ogólnej na te subpopulacje docelowe jest uprawnione. Istnieją doniesienia naukowej (badania obserwacyjne), potwierdzające skuteczność NAT w populacji SOT. [109]

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego wykonana zostanie ocena homogeniczności włączonych do analizy klinicznej badań, w takich domenach jak: metodyka, populacja, interwencja oraz oceniane punkty końcowe. W zależności od wyniku tej analizy porównanie przeprowadzone zostanie metodą MTC (homogenne badania umożliwiające stworzenie sieci) lub Büchera (homogenne badania wyłącznie dla porównań z PLC). W przypadku dużej heterogeniczności wyniki porównania zostaną przedstawione wyłącznie w formie tabelarycznego zestawienia.

W analizie klinicznej wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawione zostaną w sposób zbiorczy. Takie podejście wydaje się być zasadne z dwóch przyczyn, przede wszystkim aktualny PL nie rozróżnia w wyborze terapii I linii preparatów interferonów beta, zakładając tym samym ich równoważność kliniczną. Po drugie, również wyniki obserwacji w warunkach praktyki klinicznej wskazują, że rzeczywista efektywność poszczególnych preparatów jest porównywalna.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych publikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji (m.in. fazy przedłużone badań RCT). W przypadku każdego leku omówione zostaną szczegółowo najbardziej charakterystyczne dla każdej technologii działania niepożądane. W ramach analizy klinicznej zaprezentowane zostaną również dane dotyczące efektywności rzeczywistej natalizumabu.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [108, 110]

## 10.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Zastosowany zostanie kohortowy model Markowa, modelujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 rok. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także z perspektywy płatnika publicznego.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności natalizumabu oraz jego komparatorów, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Dane dotyczące progresji choroby, związanej z nią śmiertelności oraz kosztów leczenia uzyskane zostaną na podstawie analizy doniesień naukowych. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty monitorowania terapii, koszty stanów zdrowia i leczenia rzutów, a także pozostałe koszty bezpośrednie związane z niepełnosprawnością pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [108, 110]

## 10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zawierać będzie kalkulację wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych związanych z teoretyczną pozytywną decyzją o refundacji natalizumabu.

Analiza przeprowadzona zostanie w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013–2015) przy założeniu, że natalizumab będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Populację docelową stanowić będą pacjenci kwalifikujący się do leczenia natalizumabem zgodnie z projektem programu lekowego dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny. Charakterystyka polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostanie uzyskana na podstawie przeglądu doniesień

naukowych. W zależności od odnalezionych danych oraz ich jakości, prognoza wydatków przeprowadzona zostanie na podstawie danych historycznych o zużyciu leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego lub w oparciu o dane epidemiologiczne.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [108, 110]

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. EMSP. MS Barometer 2011. A means of measuring MS management and quality of life of Persons with Multiple Sclerosis. [http://www.emsp.org/attachments/article/160/MS\\_Barometer\\_2011.pdf](http://www.emsp.org/attachments/article/160/MS_Barometer_2011.pdf).
2. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of Multiple Sclerosis in the Czech Republic: The COMS Study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18(5):662–668.
3. Dane refundacyjne natalizumabu na terenie Europy. Materiały otrzymane od Zamawiającego.
4. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne Stan Wiedzy na Rok 2010*. Krakow 2010.
5. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) (29.3.2012).
6. Krystyna Pierzchała, Katarzyna Kubicka. Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego - Wiadomości Lekarskie. *Wiadomości lekarskie*. 2009; LXII(1):37–41.
7. ██████████ NATALIZUMAB (TYSABRI®) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO - Analiza wpływu na budżet.
8. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2010; 44(5):443–452.
9. Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10):M146–151.
10. Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center.
11. National Multiple Sclerosis Society. Stuckrad-Barre S v. Multiple Sclerosis. Borm Bruckmeier Publishing LLC <http://www.nationalmssociety.org>.
12. Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11):M174–176.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292–302.
14. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Pol Przegl Neurol*. 2008; 4(supl A):64–6.
15. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne*. Tom 2. Krakow 2006.
16. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO FINGOLIMOD. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
17. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO NATALIZUMAB - (z uwzględnieniem zmian wprowadzonych na podstawie decyzji wydanej przez Komisję Europejską dnia 25.05.2012). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
18. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (4.6.2012).
19. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2008; 188:12–21.
20. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007; 8(9):913–919.
21. Farrel R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Emerg Drugs*. 2005; 10(4):797–816.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444–1452.
23. Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsiałym. *Neurol Neurochirurg Pol*. 2006; 40(4):336–341.
24. Jamroz-Wisniewska A, Papuc E, Bartosik-Psujek H, et al. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.
25. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 73(5):701–704.
26. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(4):411–419.

27. Boini S, Guillevin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
28. Mills R, Young C, Nicholas R, et al. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
29. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(2):143–152.
30. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2012; (366):1870–80.
31. Kmiecik D, Debicki S. Rola wirusa JC w patogenezie chorób nowotworowych i zaburzeń związanych z osłabieniem odporności. *Post. Mikrobiol.* 47(1):5–14.
32. Koralnik TJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Annals of Neurology*. 2006; 60(2):162–173.
33. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011; 76(20):1697–1704.
34. Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology*. 2011; 10(8):745–758.
35. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(4):438–446.
36. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab). WebContent, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm> (30.3.2012).
37. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (30.3.2012).
38. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Annals of Neurology*. 2010; 68(3):295–303.
39. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Annals of neurology*. 2011; 70(5):742–750.
40. Physician\* Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis patients on TYSABRI Therapy Version 9: 23 January 2012.
41. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Information Page: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). [http://www.ninds.nih.gov/disorders/pml/pml.htm#Is\\_there\\_any\\_treatment](http://www.ninds.nih.gov/disorders/pml/pml.htm#Is_there_any_treatment) (30.3.2012).
42. Wytyczne European Multiple Sclerosis Platform. Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations.
43. Gilhus NE, Barnes M, Brainin M. *European Handbook of Neurological Management*. Tom I. 2011.
44. National Multiple Sclerosis Society. Changing Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis: Considerations and Recommendations of a Task Force of the National Multiple Sclerosis Society. <http://www.nationalmssociety.org/search-results/index.aspx?q=changing+therapy&x=0&y=0&start=0&num=20>.
45. National Multiple Sclerosis Society. Patient Access to Tysabri.
46. National Multiple Sclerosis Society. Disease Management Consensus Statement.
47. NICE. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Guidance/Clinical Guidelines, <http://publications.nice.org.uk/multiple-sclerosis-cg8/multiple-sclerosis> (28.3.2012).
48. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004 r. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf> (30.4.2012).
49. NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.
50. NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE Final appraisal determination Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.
51. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002; 58(2):169–178.
52. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766–773.
53. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009; 12(4):264–272.



54. NICE. Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis.
55. Peninsula Technology Assessment (PenTAG). The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen.
56. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AZATIPIRYNA (Azathioprine Vis). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2012-01-11\\_30.10.08\\_ChPL\\_Azathioprine\\_VIS\\_jn-3-%20wersja%20ostateczna2.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2012-01-11_30.10.08_ChPL_Azathioprine_VIS_jn-3-%20wersja%20ostateczna2.pdf).
57. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AZATIPIRYNA (Immunoprin). <http://www.urpl.gov.pl/drugs/1263884>.
58. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AZATIPIRYNA (Imuran). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran\\_25\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_25_50.pdf).
59. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METOTREKSAT (Ebetrexat). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-03-29\\_Ebetrexat%20ChPL%20Renewal.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-03-29_Ebetrexat%20ChPL%20Renewal.pdf).
60. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METOTREKSAT (Trexan). <http://www.urpl.gov.pl/drugs/1267970>.
61. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METOTREKSAT (Metoject). <http://www.urpl.gov.pl/drugs/1263109>.
62. URPLW MiPB. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO METOTREKSAT (Metex). <http://www.urpl.gov.pl/drugs/1263109>.
63. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION TYSABRI. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf).
64. Safety Alerts for Human Medical Products > Tysabri (natalizumab) Public Health Advisory. [http://www.fda.gov/Safety/ModWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152733.htm?utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Tysabri%202005&utm\\_content=2](http://www.fda.gov/Safety/ModWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152733.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202005&utm_content=2) (2.4.2012).
65. 2006 - FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program. WebContent. [http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Tysabri%202006&utm\\_content=3](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202006&utm_content=3) (2.4.2012).
66. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AVONEX. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf).
67. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REBIF. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf).
68. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION AVONEX. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/103628s5189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103628s5189lbl.pdf).
69. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION REBIF. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/103780s5062lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/103780s5062lbl.pdf).
70. Ministerstwo Zdrowia RP. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>.
71. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BETAIFERON. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf).
72. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO: EXTAVIA (INTERFERON BETA-1B). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf).
73. FDA. PRESCRIBING INFORMATION BETASERON. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/103471s5032lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/103471s5032lbl.pdf).
74. MHRA. Public Assessment Report Copaxone. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/unit1/documents/websitesresources/con025676.pdf>.
75. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION COPAXONE. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf).
76. Indeks leków MP - Copaxone opis substancji. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=4013> (2.4.2012).
77. Ministerstwo Zdrowia. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=631&ml=pl&mi=631&mx=0&ma=17531> (2.4.2012).
78. Charakterystyka produktu leczniczego 2008 - Copaxone. [http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone\\_20mg\\_-\\_charakterystyka\\_produkty.pdf](http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkty.pdf) (21.5.2012).

79. EMA. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO GILENYA.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
80. FDA. FULL PRESCRIBING INFORMATION GILENYA.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022527s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s006lbl.pdf).
81. Notka Prasowa: FDA Puts New Limits on Oral MS Drug - in Neurology. Multiple Sclerosis from MedPage Today. <http://www.medpagetoday.com/Neurology/MultipleSclerosis/32675> (21.5.2012).
82. European Medicines Agency - European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/04/human\\_ph\\_detail\\_000059.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/04/human_ph_detail_000059.jsp&mid=) (21.5.2012).
83. Pucci E, Giuliani G, Solari A, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD007621.
84. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):899-910.
85. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):911-923.
86. Rice GP, Incorvaia B, Munari LM, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis - The Cochrane Library  
Rice Wiley Online Library.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002002/abstract> (21.5.2012).
87. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):903-914.
88. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; 8(10):889-897.
89. Pachner AR, Cadavid D, Wolansky L, et al. Effect of anti-IFN{beta} antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 73(18):1485-1492.
90. La ML, Munari M, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5):CD004678.
91. Asaria M, Norman G, Hinde S. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf>.
92. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis; comparison of different formulations. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6(5):638-644.
93. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta medica Iranica*. 2010; 48(2):83-88.
94. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical therapeutics*. 2001; 23(8):1296-1310.
95. Projekt Programu Terapeutycznego dla Tysabri. Materiały otrzymane od Zamawiającego.
96. AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie\\_rozsiane/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_37\\_12\\_2010\\_natalizumab\\_Tysabri.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_37_12_2010_natalizumab_Tysabri.pdf).
97. AOTM. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r.
98. CADTH. CDEC Final Recommendation - Fingolimod. <http://cadth.ca/en/products?q=fingolimod>.
99. Department of Health and Ageing - Fingolimod, capsule, 0.5 mg (as hydrochloride), Gilenya® - March 2011. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-fingolimod-march11> (3.4.2012).
100. Scottish Medicines Consortium natalizumab (Tysabri). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/natalizumab\\_300mg\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Tysabri\\_/natalizumab\\_\\_Tysabri\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri_/natalizumab__Tysabri_) (3.4.2012).
101. Haute Autorité de Santé - TYSABRI. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_490369/tysabri?xtmc=&xtrc=](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490369/tysabri?xtmc=&xtrc=) (3.4.2012).
102. Ageing AGD of H and. Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri®, November 2007. Australian Government Department of Health and Ageing <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-natalizumab-nov07> (3.4.2012).
103. CADTH. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration - Natalizumab.
104. Multiple sclerosis (relapsing-remitting) - fingolimod [ID63]. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/71> (3.4.2012).

105. Scottish Medicines Consortium fingolimod (Gilenya).  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/763\\_12\\_fingolimod\\_Gilenya/fingolimod\\_Gilenya](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/763_12_fingolimod_Gilenya/fingolimod_Gilenya) (3.4.2012).
106. Wynik przetargu nieograniczonego na dostawę leku fingolimod.  
[http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_WYNIKI.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_WYNIKI.pdf).
107. Ogłoszenie o zamówieniu dostawy leku fingolimod.  
[http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_ogl\\_o\\_zam\\_65667.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_ogl_o_zam_65667.pdf).
108. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1.  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
109. Lanzillo R, Bonavita S, Quarantelli M. Natalizumab is effective in multiple sclerosis patients switching from other disease modifying therapies in clinical practice. *Neurol Sci.* 2012;
110. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.  
<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Czynniki rokownicze w SM [4, 12].....	16
Tabela 2.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [14, 15] .....	17
Tabela 3.	Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [13] .....	18
Tabela 4.	Objawy różnicujące PMI i rzut SM.....	23
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRSM .....	25
Tabela 6.	Dostępność nowych leków ocenianych w terapii stwardnienia rozsianego .....	31
Tabela 7.	Podsumowanie wytycznych postępowania w terapii modyfikującej przebieg RRSM .....	33
Tabela 8.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu natalizumabu [17].....	35
Tabela 9.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu interferonów beta 1a [66, 67].....	36
Tabela 10.	Dane rejestracyjne preparatów Avonex i Rebif [66–69] .....	37
Tabela 11.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Betaferon [71, 72].....	38
Tabela 12.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Copaxone [75].....	39
Tabela 13.	Działania niepożądane występujące najczęściej po zastosowaniu preparatu Gilenya [79].....	41
Tabela 14.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej .....	42
Tabela 15.	Wyniki wyszukiwania w ramach wstępnej analizy klinicznej .....	43
Tabela 16.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną NAT względem PLC w terapii RRSM .....	44
Tabela 17.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata .....	45
Tabela 18.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną IFNB w terapii RRSM .....	47
Tabela 19.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności interferonów beta stosowanych w terapii RRSM przez 2 lata .....	48
Tabela 20.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną GA względem PLC w terapii RRSM .....	49
Tabela 21.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności octanu glatirameru stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata .....	49
Tabela 22.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną FNG względem PLC oraz IFNB w terapii RRSM .....	50
Tabela 23.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności fingolimodu stosowanego w terapii RRSM .....	51
Tabela 24.	Podsumowanie danych zebranych na etapie wstępnej analizy efektywności klinicznej terapii stosowanych w RRSM .....	54
Tabela 25.	Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta zgodnie z PL.....	55
Tabela 26.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta .....	56
Tabela 27.	Kryteria kwalifikacji do leczenia NAT w ramach projektu programu lekowego .....	57
Tabela 28.	Status refundacyjny natalizumabu w innych krajach europejskich .....	58
Tabela 29.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania natalizumabu .....	60
Tabela 30.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania fingolimodu .....	60
Tabela 31.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących natalizumabu oraz fingolimodu w stwardnieniu rozsianym .....	60
Tabela 32.	Schematy dawkowania leków stosowanych w terapii RRSM.....	61
Tabela 33.	Zestawienie kosztów terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wg obwieszczenia MZ z dnia 28.06.2012 roku .....	62

## 13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za [9, 11]).....	15
Rysunek 2. Schemat terapeutyczny w leczeniu pacjentów z RRSM.....	33
Rysunek 3. Populacje i schemat stosowania natalizumabu w badaniach, na podstawie których lek ten został dopuszczony do obrotu.....	45

