

**Interferon beta-1b (Betaferon®)
w leczeniu długoterminowym
postaci ustępująco-nawracającej
stwardnienia rozsianego**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zlecniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1 CEL ANALIZY	8
2 POPULACJA	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Etiologia i patogenezą.....	12
2.4 Klasyfikacja.....	12
2.5 Obraz kliniczny.....	13
2.6 Diagnostyka.....	14
2.7 Przebieg choroby i rokowanie.....	16
2.8 Leczenie.....	17
2.8.1 Interwencje rekomendowane w postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego oraz zalecany czas terapii.....	18
3 INTERWENCJA - Interferon beta-1b (Betaferon®)	21
3.1 Wskazania.....	22
3.2 Dawkowanie.....	22
3.3 Przeciwwskazania.....	23
3.4 Działania niepożądane.....	23
4 KOMPARATORY	26
4.1 Interferon beta-1a.....	27
4.1.1 Wskazania.....	28
4.1.2 Dawkowanie.....	29
4.1.3 Przeciwwskazania.....	29
4.1.4 Działania niepożądane.....	30
4.2 Octan glatirameru.....	35
4.2.1 Wskazania.....	35
4.2.2 Dawkowanie.....	36
4.2.3 Przeciwwskazania.....	36

4.2.4	Działania niepożądane	36
5	EFEKTY ZDROWOTNE	38
6	REKOMENDACJE.....	39
7	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	47
7.1	Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w ramach programów lekowych terapii stwardnienia rozsianego ³⁷	51
7.2	Określenie czasu leczenia w programach lekowych terapii stwardnienia rozsianego ³⁷	54
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO	56
9	ANEKS	58
9.1	Skala EDSS	58
9.2	Referencje do publikacji badań o okresie leczenia od 5 do 6 lat	60
9.3	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	61
SPIS TABEL.....		62
SPIS RYCIN.....		63
PIŚMIENNICTWO.....		64

WYKAZ SKRÓTÓW

ACTH	hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
MR	Rezonans Magnetyczny
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
SM	stwardnienie rozsiane (łac. <i>Sclerosis multiplex</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PMR	Płyn Mózgowo-Rdzeniowy
PPMS	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRMS	postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
RM	rezonans magnetyczny
RRSM	ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
VEP	wzrokowe potencjały wywołane (ang. <i>Visual-Evoked Potentials</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania interferonu beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1.
Ostateczny kontekst kliniczny analiz HTA zdefiniowany wg schematu PICO.

Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	interferon beta-1b stosowany długoterminowo (przez co najmniej 6 lat ²)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• interferon beta-1a stosowany długoterminowo• octan glatirameru stosowany długoterminowo• brak leczenia modyfikującego przebieg choroby
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• rzuty choroby• niepełnosprawność ruchowa mierzona wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS)• progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego• zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

² Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważyć całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktokolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawią decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie. W konsekwencji do analizy nie zakwalifikowało się szereg badań o pośrednim czasie terapii: O'Rourke 2007 (śr. 61 mies.), Rio 2006 (śr. 62,9 mies.), Rovaris 2007 (śr. 5,8 lat), Shirani 2012 (śr. 5,1 lat), Trojano 2006 (śr. 5,3 lat), czy Trojano 2007 (śr. 5,7 lat). Uwzględnienie tych badań stanowiłoby błąd systematyczny (referencje do publikacji – patrz Aneks 9.2).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *Sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na którą wpływ mają zarówno czynniki egzogenne, środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne. SM zaliczane jest do chorób autoimmunizacyjnych, spowodowanych odpowiedzią układu immunologicznego skierowaną przeciwko swoim antygenom, którymi w tym przypadku są składniki otoczki mielinowej.¹ Ze względu na postępujący i przewlekły charakter choroby, prowadzący do niepełnosprawności pacjentów, stwardnienie rozsiane stanowi poważny problem społeczny.

2.2 Epidemiologia

Według danych Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) z 2013 roku na świecie na stwardnienie rozsiane choruje 2,3 mln osób (30/100 tys. osób). Choć przypadki stwardnienia rozsianego obserwuje się na całym świecie, częstość występowania choroby jest bardzo zróżnicowana. Najwyższa chorobowość stwardnienia rozsianego w 2013 r. była obserwowana w Ameryce Północnej 140/100 tys. osób oraz w Europie 108/100 tys. osób, a najniższa w Afryce Subsaharyjskiej i Wschodniej Azji, odpowiednio 2,1 i 2,2 na 100 tys. mieszkańców (Ryc. 1).¹³

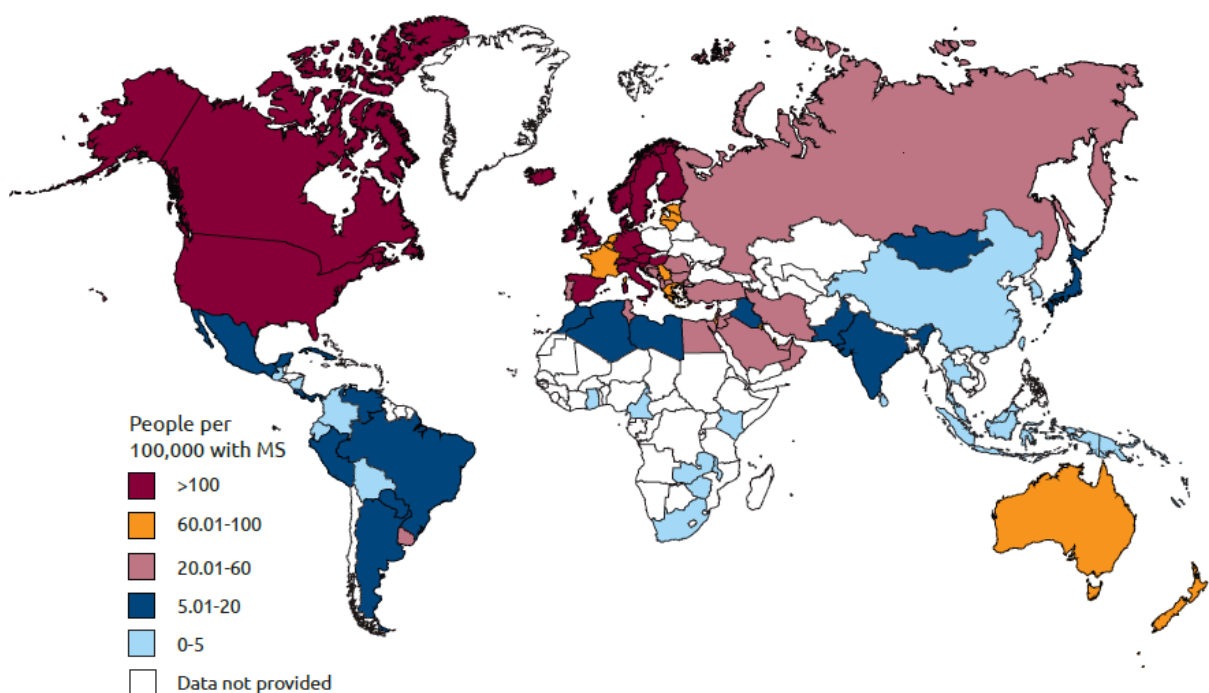
Chorobowość stwardnienia rozsianego zmienia się w zależności od szerokości geograficznej. Im dalej od równika tym częstość występowania stwardnienia rozsianego jest większa.⁸ Ponadto chorobowość SM różni się w obrębie jednego regionu. W Europie w 2013 r. najwyższą chorobowość stwardnienia rozsianego odnotowano w Szwecji 189/100 tys. osób, a najmniej w Albanii 22/100 tys. osób (Ryc. 1).¹³ Wg danych z 2008 r. rocznie w Europie diagnozuje się 3,8 nowych przypadków stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców.²

Na stwardnienie rozsiane dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Stosunek ten jest wyższy w niektórych regionach świata i wynosi 3:1 we wschodniej Azji oraz 2,6:1 na terenie obu Ameryk. Średni wiek zachorowania na SM wynosi 30 lat.¹³ Tylko 2-5% przypadków stwardnienia rozsianego diagnozuje się przed ukończeniem przez chorego 18. r.ż. Wg danych MSIF z 2013 r. częstość występowania MS wśród dzieci i młodzieży szacuje się na 0,63/100 tys. osób. W 2013 r. MSIF zebrało informację o 7000 osób poniżej 18 r.ż. chorych na stwardnienie rozsiane głównie z państw europejskich, wschodniej części basenu Morza Śródziemnego oraz Ameryki Północnej. Zdaniem MSIF wartość ta jest zaniżona, gdyż tylko 34 państwa dostarczyły informację o populacji dzieci i młodzieży chorych na SM.¹³

Nie odnaleziono aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce. Wg danych WHO i MSIF z 2008 r. chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce wynosi 120 na 100 tys. osób.² Dane przedstawione w dokumencie „Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008” Ministerstwa Zdrowia wskazują na jeszcze większą chorobowość wynoszącą ok. 150 przypadków na 100 tys. mieszkańców.³ Biorąc pod uwagę populację Polski, tj. 38 533 299⁴ mieszkańców, liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosi od 46,2 do 57,8 tys. osób. Wynik ten jest zbliżony do danych z badania Barometr SM z 2013 zgodnie z którym w Polsce jest 45 000 osób chorych na stwardnienie rozsiane.⁵ Roczna zapadalność stwardnienia rozsianego w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. mieszkańców.⁶

W latach 2008-2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badania pilotażowe, w którym analizowano aspekty epidemiologiczne SM. Badaną próbę stanowiło 3881 pacjentów w wieku śr. 40,7 (SD=11,1) lat, w tym 2494 kobiet (70%) oraz 1030 mężczyzn (30%). Wyniki badania wskazują, że największe ogniska epidemiczne występują w Polsce w województwach lubelskim, wielkopolskim i zachodniopomorskim. Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 (SD=8,8) roku, a od wystąpienia pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku.⁷

Ryc. 1. Częstość występowania stwardnienia rozsianego wg danych MSIF z 2013 roku.¹³



2.3 Etiologia i patogeneza

Przyczyna stwardnienia rozsianego nie jest znana. SM jest chorobą o wieloczynnikowej patogenezie, w której splatają się czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe.⁸ Uważa się, że w podatności na wystąpienie SM duże znaczenie ma podłoże genetyczne, najprawdopodobniej różniące się w poszczególnych populacjach. W badaniach wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia i u dwuzygicznych bliźniaków jest 15-25 razy większe niż w populacji ogólnej.⁹ Dotychczas związek z chorobą zdołano bezspornie wykazać jedynie w przypadku alleli układu MHC klasy II występujących na chromosomie 6, przede wszystkim z haplotypem DRB*1501-DQA1*0102-DQB1*0602.¹⁰

Kluczowym składnikiem procesu patologicznego w SM jest układ immunologiczny, a w szczególności: autoreaktywne limfocyty T, komórki o charakterze regulatorowym oraz cytokiny i chemokiny prozapalne. Reakcja układu immunologicznego, wywołana w momencie zapoczątkowania procesu demielinizacji, skierowana jest przeciwko elementom OUN: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu nerwowego – aksonom. Uznaje się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna T-zależna. Natomiast w obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B.¹¹ Czynnikiem zapoczątkowujący produkcję autoprzeciwciał nie został poznany. Jedną z najbardziej prawdopodobnych teorii zakłada, że przyczyną nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej może być infekcja wirusowa lub bakteryjna (*Chlamydia* sp., *Borelia* sp.). Jednak dotąd nie udało się zidentyfikować patogenu związanego bezsprzecznie z wystąpieniem choroby.¹²

W patogenezie SM rozważa się także wpływ czynników środowiskowych. Ze względu na największą chorobowość SM w krajach zlokalizowanych na dużych szerokościach geograficznych, zwykle uprzemysłowionych i o dużym poziomie rozwoju ekonomicznego, zakłada się, że na różnice w ryzyku zachorowania na SM mogą wpływać: czynniki klimatyczne oraz ekspozycja na powszechne patogeny dziecięce.⁹ Badania nad migrującymi społecznościami dostarczyły dowodów na wpływ czynników środowiskowych na rozwój SM. Imigranci, którzy opuścili kraj ojczysty przed ukończeniem 15 r.ż., mają prawie takie samo ryzyko zachorowania na SM jak ludność miejscowa. Natomiast wśród migrujących po 15 r.ż. stwierdza się częstość występowania SM typową dla kraju ich pochodzenia.⁸

2.4 Klasyfikacja

Uwzględniając charakter występowania objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego wyróżnia się następujące postacie stwardnienia rozsianego:

- ustępująco-nawracającą (RRMS, ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*),

- pierwotnie postępującą (PPMS, ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)
- wtórnie postępującą (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) rozwijającą się w przebiegu RRMS,
- postępująco-nawracająca (PRMS, ang. *Progressive Relapsing Multiple Sclerosis*).¹³

Ponadto istnieje kilka postaci stwardnienia rozsianego odbiegających od jej typowego przebiegu. Należą do nich:

- łagodna postać SM, którą definiuje się jako niepowodującą istotnych zaburzeń funkcji neurologicznych w ciągu 15 lat od początku choroby,
- choroba Schidera inaczej zwana postacią Marburga, charakteryzująca się gwałtownym postępem i szybkim rozwojem ciężkich objawów neurologicznych w ciągu kilku-kilkunastu tygodni,
- choroba Devica (zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych; *neuromyelitis optica*; NMO), objawiająca się paraparezą spastyczną i zaburzeniami widzenia; przebiegająca pod postacią dość często nawracających rzutów.¹⁷

2.5 Obraz kliniczny

Stwardnienie rozsiane cechuje się lokalizacyjnym i czasowym rozsianiem objawów (uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie). U poszczególnych pacjentów objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem. Najczęstszymi objawami początkowymi są: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (u 33%), zaburzenia równowagi i chodu (u 18%), utrata wzroku w jednym oku (u 17%), podwójne widzenie (u 13%) oraz postępujące osłabienie (u 10%). Głównymi objawami występującymi w przebiegu stwardnienia rozsianego są:

- zaburzenia widzenia (ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenie czynności mięśni okoruchowych);
- objawy piramidowe (niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego, wygórowane odruchy ścięgniste, objawy patologiczne – dodatni objaw Babińskiego);
- objawy mózdkowe (ataksja kończyn dolnych i tułowia, drżenie głowy i dyzartria, nieukładowe zawroty głowy, oczopląs);
- zaburzenia czucia (parestezje, objawy Lhermitt'a);
- ból;
- zaburzenia funkcji poznawczych (znaczne pogorszenie zdolności zapamiętywania i skupiania uwagi, spowolnienie operacji myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne, otępienie upośledzające funkcjonowanie);
- zaburzenia psychiczne (śmiech lub płacz nieadekwatnie do sytuacji, epizod dużej depresji lub obniżenie nastroju);

- zmęczenie;
- zaburzenia oddawania moczu i stolca;
- zaburzenia czynności seksualnych.

W przebiegu stwardnienia rozsianego wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające co najmniej 24 godzin i powodujące pogorszenie stanu chorego o min. 1 pkt w skali EDSS definiuje się jako rzut choroby. Pojawiające się objawy mogą ustąpić całkowicie, często jednak pozostawiają pewien ubytek neurologiczny i prowadzą do narastania niesprawności.¹⁴

2.6 Diagnostyka

W kryteriach diagnostycznych stwardnienia rozsianego uwzględnia się dwa elementy – wielogniskowość procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczynowe występowanie (rozsianie w czasie). Spełnienie tych warunków umożliwia pełne rozpoznanie SM.

Podstawowym narzędziem służącym do rozpoznania stwardnienia rozsianego są tzw. Kryteria McDonalda uaktualnione przez Polmana i wsp. w 2010 r. (Tab. 2). Według powyższych kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania choroby:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak bardziej przekonującego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych),
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, częściowo spełnione kryteria diagnostyczne).
- bez stwardnienia rozsianego (ustalona inna przyczyna, lepiej tłumacząca występujące objawy).¹⁵

W przypadku wystąpienia objawów świadczących o ostrym epizodnie zapalnym powodującym demielinizację w obrębie OUN oprócz diagnostyki w kierunku stwardnienia rozsianego należy jednocześnie wykluczyć inne możliwe przyczyny pogorszenia stanu neurologicznego (zakażenie, przegrzanie, nadmierny wysiłek fizyczny itp.).¹⁴

Tab. 2. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda (wersja zaktualizowana w roku 2010).¹⁵

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
≥2 rzuty; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska albo obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko oraz wiarygodne dane z wywiadu świadczące o przebytych wcześniej rzucie	nie są wymagane

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
≥2 rzuty; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko	lokalizacyjne rozszanie zmian ustalone na podstawie: - ≥1 ogniska na obrazach T ₂ -zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym); lub -oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN
1 rzut; obiektywne dane wskazujące na ≥2 ogniska	czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: -równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub - nowego ogniska (nowych ognisk) na obrazach T ₂ -zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe, uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny
1 rzut; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny)	lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: 1) w odniesieniu do lokalizacyjnego rozszania zmian a) ≥1 ogniska na obrazach T ₂ -zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym); lub b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN 2) w odniesieniu do czasowego rozszania zmian a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T ₂ -zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny
postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM)	postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione ≥2 z 3 poniższych kryteriów: 1) dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w mózgu na podstawie ≥1 ogniska na obrazach T ₂ -zależnych w ≥1 lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe) 2) dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥2 ognisk na obrazach T ₂ -zależnych rdzenia kręgowego 3) dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG)

Stopień zaawansowania choroby ocenia się na podstawie występujących objawów klinicznych, definiując poziom niepełnosprawności pacjenta. Najbardziej rozpowszechnio-

nym narzędziem stosowanym w tym celu jest skala EDSS.¹⁶ Skala opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Obserwacje są oceniane w skali od 1 do 10 w każdym z następujących układów czynnościowych (FS): układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza i jelita grubego, wzrok, sprawność umysłowa. Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta, od 0 – stan normalny do 10 – zgon z powodu SM (aneks 9.1).

2.7 Przebieg choroby i rokowanie

Początkowo stwardnienie rozsiane w zdecydowanej większości przypadków przyjmuje postać ustępująco-nawracającą (RRMS; ok. 85% przypadków).¹³ Postać ta charakteryzuje się występowaniem nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących określanych jako rzuty choroby.¹⁷ Objawy choroby mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Niepełne ustąpienie objawów zdarza się częściej niż całkowita remisja, przez co kolejne rzuty choroby powodują stopniowe narastanie niepełnosprawności.¹⁴ Oszacowano, że w większości przypadków z RRMS (nawet do 80%) rozwinię się postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (SPMS).¹³ Postać wtórnie postępująca choroby cechuje się brakiem wyraźnych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem niepełnosprawności.¹⁴ Podobny przebieg do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego ma postać pierwotnie postępująca diagnozowana u około 10% chorych. Najrzadziej występującą postacią stwardnienia rozsianego jest postać postępująco-nawracająca (PRMS).¹³

W przypadku wystąpienia rzutu SM poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg ustępująco-nawracający i u 50% chorych w postępującej fazie choroby. U 10-30% chorych SM przebiega w sposób łagodny (EDSS \leq 3,0 po 10 latach trwania choroby). Po 15 latach od rozpoczęcia choroby ok. 60% pacjentów porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować.¹⁴

Czas rozwoju niepełnosprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Czynniki pogarszającymi rokowanie i powodującymi cięższy przebieg choroby są: płeć męska, postępujący przebieg (niezależnie – pierwotnie czy wtórnie), wielobjawowy początek świadczący o rozsianiu choroby oraz duża częstość rzutów w pierwszych 2 latach.¹⁸ Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3 . Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym.^{14,19}

Korzystne czynniki rokownicze	Niekorzystne czynniki rokownicze
Normalny obraz MR mózgu	Poważne zmiany widoczne w MR mózgu
Mało nasilone i przemijające objawy początkowe	Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca
Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów	Postać choroby przewlekłe postępująca
Długi czas do drugiego rzutu	Wysoka częstość nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach	Znaczna niepełnosprawność po 5 latach
Młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby	Starszy wiek w momencie wystąpienia choroby

2.8 Leczenie

Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest skrócenie czasu od wystąpienia rzutu choroby do wystąpienia remisji, zmniejszenie liczby rzutów choroby i ognisk widocznych w badaniu MR, spowolnienie postępu choroby (przeciwdziałanie postępowi niepełnosprawności) oraz przyczynienie się do naprawy tkanek.²⁶ Według aktualnych wytycznych (Tab. 4) na terapię stwardnienia rozsianego o charakterze ustępująco-nawracającym składają się:

- leczenie doraźne w momencie wystąpienia rzutu (łagodzące jego następstwa);
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby (zmniejszające roczną liczbę rzutów i opóźniające rozwój niepełnosprawności);
- leczenie objawowe (łagodzące objawy towarzyszące chorobie).

Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby stosowane są kortykosteroidy lub w przypadku rzutów choroby ciężkich i opornych na działania steroidów – cykl plazmaferezy.²⁷ Zaleca się podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 0,5-1 g dziennie przez 3-5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni. Niezalecane jest stosowanie kortykosteroidów częściej niż 3 razy w tygodniu i dłużej niż przez 3 tygodnie. Pacjenci, którzy przeszli rzut choroby powinni być skierowani na rehabilitację.²²

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Zgodnie z polskimi wytycznymi z 2012 r.²⁰ leczenie immunomodulacyjne w SM należy rozpocząć jak najszybciej u osób z pewnym rozpoznaniem SM, aktywną postacią choroby, a także po pierwszym ataku choroby, jeśli obraz kliniczny wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia SM. Leczenie należy rozpocząć jeśli pacjent spełnił kryteria McDonald'a i w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u niego rzut choroby. W przypadkach, w których rzuty nie wystąpiły, można rozważyć zastosowanie leczenia, jeśli w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania w aktualnym MRI stwierdza się nową T2-zależną zmianę lub zmianę wzmacniającą się po podaniu kontrastu.

W terapii stwardnienia rozsianego o charakterze ustępująco-nawracającym (RRMS) lekami pierwszej linii są interferony beta oraz octan glatirameru. Leki te można podawać dzieciom od 12. roku życia oraz dorosłym. Natalizumab i fingolimod są zalecane jako leki pierwszej linii u osób dorosłych z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia 12-miesięcznej terapii interferonami beta i/lub octanem glatirameru.

U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii, wskazana jest terapia trzeciej linii (np.: mitoksatron), ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Leki immunosupresyjne takie jak mitoksatron czy cyklofosfamid w terapii RRMS stosuje się tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta.

Po każdym 12 miesiącach terapii modyfikującej przebieg choroby należy ocenić skuteczność leczenia określając liczbę przebytych rzutów choroby, progresję choroby (z wykorzystaniem skali EDSS) oraz obecność zmian w obrazie MRI. W przypadku braku skuteczności leczenia należy zmienić stosowaną terapię. Leczenie należy przerwać, gdy choroba weszła w fazę wtórnie postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie wystąpiły rzuty choroby.

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe dobierane jest odpowiednio do występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne diazepiny (m.in. diazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen, toksyna botulinowa). W przypadku ataksji podaje się gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen). W przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych czy zaburzeń psychicznych leczenie dobierane jest indywidualnie.²²

2.8.1 Interwencje rekomendowane w postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego oraz zalecany czas terapii

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na SM o przebiegu ustępująco-nawracającym oraz rekomendowanego czasu trwania terapii lekami immunomodulującymi przeszukano bazę medyczną MEDLINE oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających rekomendacje dotyczące terapii RRMS przedstawiono w Tab. 4. Interwencje rekomendowane w postaci ustępująco-nawracającej SM oraz zalecany czas terapii przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 4 . Zestawienie publikacji przedstawiających aktualne wytyczne praktyki klinicznej leczenia postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego.

Nazwa organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Bartosik-Psujek	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2012	20
National Institute for Clinical Excellence, NICE	Stosowanie interferonów beta i octanu glatirameru w MS	2002	21
	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2003	22
	Stosowanie natalizumabu w terapii RRMS	2007	23
	Stosowanie fingolimodu w terapii RRMS	2012	24
	Stosowanie teryflunomidu w terapii RRMS	2014	25
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH	Leki immunomodulujące w RRMS	2013	26
Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej	Schemat leczenia RRMS; stosowanie fingolimodu w terapii RRMS	2012	27

Tab. 5. Przegląd aktualnych rekomendacji dotyczących interwencji stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego o przebiegu ustępująco-nawracającym oraz zalecanego czasu trwania terapii.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje i czas leczenia modyfikującego przebieg MS
Polskie Towarzystwo Neurologiczne, Bartosik-Psujek (Polska) ²⁰	<p><u>Interwencje:</u> Interferony beta oraz octan glatirameru są lekami I linii w terapii RRMS u osób od 12. roku życia . Natalizumab i fingolimod są zalecane jako leki I linii u osób dorosłych z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia 12 miesięcy terapii interferonami beta i/lub octanem glatirameru. U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem RRMS mimo zastosowania leczenia I czy II lini wskazana jest terapia III linii (np.: mitoksatron), ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii I lub II linii.</p> <p><u>Czas terapii:</u> W przypadku terapii lekami immunomodulującymi należy co 6-12 miesięcy rozważyć, czy jest ona nadal korzystna dla pacjenta. Leczenie należy przerwać, gdy choroba weszła w fazę wtórnie postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6–7 pkt. w EDSS). Brak informacji o zalecanym czasie trwania leczenia RRMS lekami immunomodulującymi w tym interferonami beta.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Rekomendowane interwencje i czas leczenia modyfikującego przebieg MS
National Institute for Clinical Excellence, NICE (Wielka Brytania) ^{21,22,23,24,25}	<p>Interwencje:</p> <p>Interferony beta (dowolnego typu) oraz octan glatirameru są rekomendowane w terapii osób dorosłych z RRMS. Zastosowanie powyższych leków można rozważyć u osób poniżej 18 r.ż.</p> <p>Teryflunomid jest rekomendowany w leczeniu osób dorosłych z aktywną postacią RRMS. Natalizumab jest opcją terapeutyczną w przypadku szybko postępującej, ciężkiej postaci RRMS u osób dorosłych.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany w leczeniu osób dorosłych z wysoce aktywną postacią RRMS po niepowodzeniu leczenia interferonem beta (II linia).</p> <p>W szczególnych przypadkach, po rozpatrzeniu ryzyka związanego z terapią, można zastosować: azatropinę, mitoksatron, immunoglobuliny we wlewie dożylnym, plazmaferezę, wysokie dawki metyloprednizolonu (1-9 dni terapii z 4-miesięcznymi przerwami).</p> <p>Czas terapii:</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do maksymalnego czasu leczenia RRMS interferonami beta oraz kryteriów zakończenia leczenia immunomodulacyjnego innych niż kliniczne (utrata lub ograniczenie korzyści z leczenia). Ponadto podkreślono, że nie jest możliwe ustalenie obowiązkowych kryteriów zaprzestania leczenia, które będą miały zastosowanie we wszystkich przypadkach.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH (Kanada) 2013 ²⁶	<p>Interwencje:</p> <p>Octan glatiramemu lub interferon beta-1b są lekami z wyboru na początku leczenia immunomodulacyjnego pacjentów z RRMS (I linia).</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na początkowe leczenie octanem glatirameru lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania tego leku należy zastosować interferon beta-1b. Podobnie w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta-1b lub mają przeciwwskazania do jego stosowania należy zastosować octan glatirameru.</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub mają przeciwwskazania do ich stosowania należy zastosować jeden z leków: fumaranu dimetylu, fingolimod lub natalizumab (II linia).</p> <p>Wybór leku powinien uwzględniać jego koszt oraz bezpieczeństwo.</p> <p>Leczenie skojarzone w terapii RRMS nie jest zalecane.</p> <p>Czas terapii:</p> <p>Zalecenia nie odnoszą się do maksymalnego czasu leczenia RRMS interferonami beta oraz kryteriów zakończenia leczenia immunomodulacyjnego innych niż kliniczne.</p>
Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej (Europa), 2012 ²⁷	<p>Interwencje:</p> <p>Terapia I rzutu (terapia podstawowa): interferon beta, octan glatirameru.</p> <p>Terapia II rzutu: fingolimod, natalizumab.</p> <p>Terapia III rzutu: mitoksatron.</p> <p>Terapia IV rzutu: cyklofosfamid (stosowany poza wskazaniem).</p> <p>Fingolimod i natalizumab mogą być stosowane jako terapie I linii u pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS.</p> <p>Czas terapii:</p> <p>Wytyczne nie określają jednoznacznie czasu trwania terapii immunomodulacyjnej oraz kryteriów zakończenia leczenia immunomodulacyjnego innych niż kliniczne. Zgodnie z zaleceniami leczenie należy podtrzymywać tak długo jak długo odnotowywane są korzyści z jej stosowania przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>

3 INTERWENCJA – Interferon beta-1b (Betaferon®)

Informacje o leku interferon beta-1b zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon®²⁸.

Interferon beta-1b na terenie Polski dostępny jest również pod postacią preparatu Extavia® (dawka 250 µg/ml), który został dopuszczony do obrotu 20 maja 2008 r. Producentem produktu leczniczego Extavia® jest firma Novartis.

Nazwa międzynarodowa	Interferon beta-1b
Nazwa handlowa	Betaferon®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L03AB08 (Cytokiny, Interferony)
Postać	proszek + rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dawka	250 µg/ml; 0,3 mg
Droga podania	iniekcja podskórna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN (źródło: www.bil.aptek.pl)	15 fiol. (+15 strzyk.rozp.1,2ml), 5909990983919 5 fiol. (+5 strzyk.rozp.1,2ml), 5909990619382 15 fiol.a 0,3mg (+rozp.), 5909990799916, 3 szt.a 15zest., 5909990686551 3 szt.a 14zest., 5909990686544 12 zest. (do stop.zwiększania dawki), 5909990686537 15 zest., 5909990619375 12 zest., 5909990675562
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	30 listopada 1995 r. 31 stycznia 2006 r.
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Niemcy

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został do końca wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interfero-

nem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednokomórkowych krwi.

3.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania interferonu beta-1b są:

- pojedyncze ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami.

3.2 Dawkowanie

Dorośli

Zalecaną dawką produktu Betaferon® u dorosłych pacjentów jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień. Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (Tab. 6). W celu zmniejszenia częstości występowania objawów grypopodobnych można podawać niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Tab. 6 . Schemat zwiększania dawki interferonu beta-1b w terapii SM.

Dzień leczenia	Dawka	Objętość
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml

Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali

EDSS lub, mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt w dawce 8,0 milionów j. m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy go podawać.

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania interferonu beta-1b są:

- ciąża,
- nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka depresja i/lub myśli samobójcze,
- niewyrównana choroba wątroby.

3.4 Działania niepożądane

Do działań niepożądanych, które często występują na początku leczenia, ale mają charakter przemijający należą: zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikające głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. W miejscu podania leku często występują reakcje (zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste).

W tabeli poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane na podstawie raportów z badań po wprowadzeniu interferonu beta-1b do obrotu. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu Betaferon® w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane.

Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu Betaferon® do obrotu (częstość występowania – jeśli znana – obliczona w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych N=1 093).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/101	Często ≥1/100 do <1/101	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/1001	Rzadko ≥1/10 000 do <1/10001	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	małopłytkowość		
Zaburzenia serca		tachykardia		kardiomiopatia ¹	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy		nadczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy	
Zaburzenia żołądka i jelit				zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy	uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby ¹	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne	zespół przeciekania włóśniakowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	jadłowstręt ¹	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bole stawów				
Zaburzenia układu nerwowego			drgawki		
Zaburzenia psychiczne		splątanie	próby samobójcze, chwiejność emocjonalna		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		krwotok miesięczkowy			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				skurcz oskrzeli ¹	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/101	Często ≥1/100 do <1/101	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/1001	Rzadko ≥1/10 000 do <1/10001	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, świąd, łysienie	przebarwienie skóry		
¹ Zdarzenia niepożądane pochodzące tylko z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.					

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.²⁹ Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).³⁰

Interferon beta-1b jest stosowany w pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego w ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. Innymi lekami stosowanymi w ramach powyższego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r są interferon beta-1a oraz octan glatirameru.³⁷

W ramach analizy klinicznej komparatorami dla interferonu beta-1b będą inne leki finansowane w ramach aktualnego Programu Lekowego “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”, czyli interferon beta-1a oraz octan glatirameru, a także brak leczenia immunomodulacyjnego.

4.1 Interferon beta-1a

Informacje o leku interferon beta-1a zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych Avonex®³¹ i Rebif®³².

Nazwa międzynarodowa	Interferon beta-1a	
Nazwa handlowa	Avonex®	Rebif 22®, Rebiff 44®, Rebif 8,8/22®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L03AB07 (Leki immunostymulujące, Interferony)	
Postać	Proszek do iniekcji domięśniowych Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyknięć Roztwór do wstrzyknięć	Proszek+roztwarzalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć Roztwór do wstrzyknięć
Dawka	30 µg/ml	22 µg/0,5ml, 44 µg/0,5ml, 8,8 µg/0,2ml
Droga podania	iniekcja domięśniowa	iniekcja podskórna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN (źródło: www.bil.aptek.pl)	4 zest. (1fiol.pr.+1ml rozp.+2igły), 5909990471119 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 5909990008148 12 wstrz. (+12 ig.+12 osłon wstrzyk.), 5909991001452 4 wstrz. (+4 igły+osłony wstrzyk.), 5909991001407	4 wkł.a 1,5ml, 5909990728480 1 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990404810 3 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990404827 12 wstrz.a 0,5ml, 5909990900640 12 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990404834 12 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990874934 1 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990874910 3 amp.-strz.a 0,5ml, 5909990874927 12 wstrz.a 0,5ml, 5909990900657 4 wkł.a 1,5ml, 5909990728497 6 amp.-strz.a 0,2ml (+6 a 0,5ml), 5909990568819 2 wkł.a 1,5ml, 5909990728503
Procedura rejestracyjna	centralna	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	13 marca 1997	4 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	13 marca 2007	4 maja 2008
Podmiot odpowiedzialny	BIOGEN IDEC LIMITED	Merck Serono Europe Limited

	Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania	56, Marsh Wall Londyn E14 9TP Wielka Brytania
--	--	---

Mechanizm działania interferonu beta-1a pod postacią leku:

1. Avonex®

Interferon beta-1a (Avonex®) wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5' oligoadenyłowana, β2-mikroglobulina i neopteryna.

Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Avonex w stwardnieniu rozсіяnym odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia choroby nie została do końca ustalona.

2. Rebif®

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif® w stwardnieniu rozсіяnym jest w dalszym ciągu badany. Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif® (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogeny ludzki interferon beta.

4.1.1 Wskazania

Wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif®) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Zarejestrowane wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif®).

Wskazania do stosowania leku Avonex®	Wskazania do stosowania leku Rebif®
<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana nawracająca postać stwardnienia rozсіяnego określona w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami, - wystąpienie pojedynczego przypadku demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozсіяnego. 	<ul style="list-style-type: none"> - postać stwardnienia rozсіяnego przebiegająca z rzutami, określona w badaniach klinicznych, jako wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. - pojedynczy epizod demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozсіяnego.

4.1.2 Dawkowanie

Dawkowanie interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif®) przedstawiono w Tab. 9. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Avonex oraz Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Tab. 9. Dawkowanie interferonu beta-1a pod postacią leków Avonex® oraz Rebif®.

Dawkowanie leku Avonex®	Dawkowanie leku Rebif®
<p><u>Dorośli:</u> w leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (1 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym podawana raz w tygodniu</p> <p><u>Dostosowywanie dawki:</u> aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat oraz u dzieci poniżej 12 r. ż.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u> badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65 roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych pacjentów.</p> <p><u>Czas terapii:</u> nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.</p>	<p><u>Dorośli:</u> zalecane dawkowanie to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki:</u> na początku leczenia produktem należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Rebif® u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat oraz u dzieci w wieku do 12 lat.</p> <p>-</p> <p><u>Czas terapii:</u> nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia, a decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.</p>

4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania interferonu beta-1a są:

- ciąża,
- stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub jakiejkolwiek substancje pomocnicze,
- ciężka depresja i/lub myśli samobójcze.

4.1.4 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas stosowania interferonu beta-1a są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Istnieje tendencja do występowania objawów grypopodobnych na początku terapii, częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

W tabeli poniżej zebrano zdarzenia niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych leków Avonex® i Rebif® i badań obserwacyjnych leku Avonex® oraz spontanicznie raportowane z rynku. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia interferonem beta-1a.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Nieznana
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze					ropień w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość			zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy, pancytopenia	trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne	wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		brak łaknienia			
Zaburzenia psychiczne		depresja, bezsenność		próby samobójcze	psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	spastyczność mięśni, niedoczulica	drgawki		przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego, omdlenie, zawroty głowy, migrena
Zaburzenia oka					zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębkawaty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)
Zaburzenia serca					kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienia	incydenty zakrzepowozatorowe		rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wyciek wodnisty z nosa	duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	niewydolność wątroby*, autoimmunologicznezapalenie wątroby (Rebif)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nasilone pocenie się, siniaki, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie	pokrzywka	obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy), rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona	wysypka pęcherzykowa, nasilenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa		toczeń rumieniowaty indukowany lekami	układowy toczeń rumieniowy, osłabienie mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, dreszcze, gorączka	uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia	zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia	odczyn w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Nieznana
Badania diagnostyczne	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz,	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu i azotu mocznikowego we krwi	zmniejszenie liczby płytek krwi		zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

4.2 Octan glatirameru

Informację o leku octan glatirameru zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Copaxone®.³³

Nazwa międzynarodowa	glatiramer acetate
Nazwa handlowa	Copaxone®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L03AX13 (Leki immunosupresyjne)
Postać	roztwór do wstrzyknięć
Dawka	20 mg
Droga podania	iniekcje podskórne
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN (źródło: www.bil.aptek.pl)	28 amp.-strz., 5909990017065
Procedura rejestracyjna	Niecentralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	12 grudnia 2006
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Limited 5 Chancery Lane Clifford's Inn London EC4A 1BU, Wielka Brytania

Mechanizm działania octanu glatirameru nie jest w pełni wyjaśniony. Uważa się, że wchodzi on w reakcję krzyżową z białkiem zasadowym mieliny na poziomie humoralnym jak i komórkowym. Octan glatirameru wykazuje duże powinowactwo do cząstek antygeny zgodności tkankowej MHC klasy II, z którymi wiąże się na powierzchni komórek prezentujących antygen. Wiązanie octanu glatirameru z cząsteczką MHC II na powierzchni komórek prezentujących antygen powoduje dwa swoiste działania, które spowalniają postęp stwardnienia rozsianego: indukcję swoistych limfocytów T supresorywnych oraz hamowanie swoistych limfocytów T efektorowych

4.2.1 Wskazania

Octan glatirameru (Copaxone®) jest wskazany do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat.

4.2.2 Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru podskórnie, raz na dobę.

Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat oraz u pacjentów w wieku podeszłym, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej populacji.

4.2.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania octanu glatirameru są ciąża i nadwrażliwość na octan glatirameru i mannitol.

4.2.4 Działania niepożądane

Działaniem niepożądanym najczęściej zgłaszanym podczas terapii octanem glatirameru są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęstszych reakcji miejscowych należą: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Działania niepożądane odnotowywane podczas stosowania octanu glatirameru w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania.

Tab. 11. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia octanem glatirameru.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, astenia, ból pleców, ból głowy, ból	reakcje alergiczne, dreszcze, obrzęk twarzy, gorączka, ból boku, torbiel, reakcje miejscowe, złe samopoczucie, ból szyi, nowotwór	próby samobójcze, ropień, zapalenie tkanki łącznej, przepuklina, hipotermia, zaburzenie błony śluzowej, syndrom poszczepienny
Zaburzenia serca i naczyń	kołatanie serca, rozszerzenia naczyń	omdlenie, nadciśnienie, migrena, częstomocz, zaburzenia naczyń	skurcze przedwczesne serca, bladeść, żylaki
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, biegunka, nudności	anoreksja, dysfagia, nietrzymanie kału, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia odbytu, zapalenie jamy ustnej, próchnica, zaburzenia zębów, wymioty	wrzód przełyku, krwotok z odbytu, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, powiększenie wątroby, powiększenie gruczołu ślinowego
Zaburzenia endokrynologiczne			powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		wylewy podskórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	eozynofilia, powiększenie śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęk, obrzęk obwodowy, zwiększenie masy ciała	dna mocznanowa, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawowy	zapalenie stawu	zaburzenia ścięgna, zapalenie ścięgien i pochewek
Zaburzenia układu nerwowego	niepokój, depresja, zawroty głowy, zwiększone napięcie mięśniowe	dziwaczne sny, pobudzenie, amnezja, ataksja, stan splątania, opadanie stopy, nerwowość, oczopląs, senność, zaburzenia mowy, drżenie	euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, zaburzenia osobowości, kręcz szyi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	zapalenie oskrzeli, zwiększony kaszel, nieżyt nosa, alergiczny i sezonowy nieżyt nosa	bezdech, krwawienie z nosa, skurcz krtani, zaburzenie płuc,
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, pocenie	opryszczka, łagodny nowotwór skóry, zaburzenia skóry, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, czyrączność, atrofia skóry, rak skóry, guzek skóry
Zaburzenia oka, ucha i błędnika		podwójne widzenie, zaburzenia ucha, ból ucha, zaburzenia oczu, zapalenie ucha środkowego, zaburzenia smaku, zaburzenia pola widzenia	zaćma specyficzna, uszkodzenie rogówki, krwawienie z gałki ocznej, zapalenie ucha zewnętrznego, opadanie powiek
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kandydoza pochwy, zapalenie pęcherza, impotencja, zatrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz	poronienie, obrzęk piersi, krwimocz, ból nerki, zaburzenia jajników, zaburzenia gruczołu krokowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zaburzenia jąder, nieprawidłowości moczu, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.³⁰ Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- rzuty choroby
- pogorszenie niepełnosprawności mierzonej wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS)
- progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego
- zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

W dniu 18 października 2013 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystosował pismo do Ministerstwa Zdrowia, wraz z załączonym raportem, w którym przedstawił opinię na temat zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu.³⁴ W opinii Prezesa AOTM przedłużenie okresu stosowania interferonu beta-1b w ramach programu lekowego jest uzasadnione i znajduje oparcie w odnalezionych dowodach naukowych. Argumenty przytoczone przez Prezesa AOTM w powyższym piśmie przedstawiono w Tab. 12.

Wcześniejsze stanowiska AOTM dotyczące finansowania interferonu beta-1b w leczeniu postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego przedstawiono w Tab.13.

Do dnia 17.03.2014 r. Rada Przejrzystości (Rada) AOTM wypowiedziała się raz w sprawie ograniczenia czasu leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozsianego. Opinia Rady z dnia 8 października 2012 r. dotyczyła prowadzenia leczenia powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu.⁶ Rada podjęła decyzję, że nie ma podstaw do wyznaczania optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem. Zdaniem Rady mimo, iż brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem. Terapia fingolimodem może być przerwana tylko wtedy, gdy wskazuje na to stan kliniczny chorego z RRMS.

Stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące innych niż interferon beta-1b leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego zestawiono w Tab. 14.

Rekomendację Francuskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (HAS) dotyczącą dalszego finansowania interferonu beta-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego wraz z oceną rzeczywistej korzyści (ang. *actual benefit*) oraz poprawy rzeczywistej korzyści, zwanej także wartością dodaną (ang. *improvement in actual benefit*) przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 12. Argumenty przytoczone przez Prezesa AOTM świadczące o zasadności przedłużenia finansowania interferonu beta-1b w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu.³⁴

Długoterminowa skuteczność kliniczna i praktyczna

W przedłużonych fazach badań rejestracyjnych oraz w długoterminowych badaniach obserwacyjnych wykazano korzyści ze stosowania interferonu beta-1b w długim okresie czasu (powyżej 5 lat). U pacjentów przyjmujących interferon beta-1b odnotowano statystycznie istotne niższe ryzyko progresji RRMS do postaci wtórnie postępującej niż w grupie pozbawionej aktywnego leczenia, a u osób dłużej leczonych interferonem beta-1b rozwój tej postaci choroby następował później. Ponadto wykazano wolniejszy postęp niesprawności w grupie leczonych interferonem beta-1b.

Długoterminowe bezpieczeństwo

W badaniach oceniających długoterminowe bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia niepożądane.

Rekomendacje innych instytucji

W żadnej rekomendacji klinicznej nie przedstawiono maksymalnego czasu stosowania interferonu beta-1b w pierwszej linii leczenia postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozсіяnego. W rekomendacjach podkreślano, że czas leczenia preparatami immunomodulacyjnymi powinien trwać tak długo jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia. Ponadto zaznaczano, że decyzję o rozpoczęciu leczenia lekami immunomodulacyjnymi i jego zakończeniu powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem.

Większość rekomendacji refundacyjnych bądź nie zawierało w swej treści ograniczeń co do czasu stosowania interferonu beta-1b lub podkreślało, że decyzję o rozpoczęciu leczenia i jego zakończeniu podejmuje lekarz, często w porozumieniu z pacjentem.

Stanowisko eksperckie

Według ekspertów leczenie immunomodulacyjne, w tym interferonem beta-1b, należy kontynuować tak długo jak długo stwarza ono możliwości hamowania rozwoju choroby. Wyznacznikiem rodzaju i czasu trwania terapii powinna być odpowiedź kliniczna na leczenie. Wszyscy eksperci rekomendują przedłużenie leczenia interferonem beta-1b bez określania limitu czasu trwania programu. W czasie długoletniego przyjmowania interferonu beta u pacjentów, którzy na terapię odpowiedzieli pozytywnie, efekt leczenia utrzymywał się przez długi okres, w tym powyżej 60 miesięcy terapii. W zapisach rejestracyjnych preparatów interferonu beta-1b zarówno w EMA jak i FDA nie ma ograniczeń czasowych ich stosowania.

Tab.13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące interferonu beta-1b (źródło: strona internetowa AOTM).

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.	Rada Konsultacyjna podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków (interferon beta-1a, interferon beta-1b , octan glatirameru -przyp. analityka) stosowanych w programie „Leczenie stwardnienia rozsianego”. <u>Uzasadnienie:</u> nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia, i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru - przyp. analityka) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> poprawa obecnej sytuacji w zakresie dostępu pacjentów do terapii, leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach programu są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne.
Terapie immodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie interferonu beta w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM ze środków publicznych pod następującymi warunkami : <ul style="list-style-type: none"> • ograniczenia kosztów zakupu leków, • ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, • prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <p>2. Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.</p>	-

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych w leczeniu stwardnienia rozsianego (źródło: strona internetowa AOTM).

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym”	Stanowisko RP Nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazanym zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Rada nie akceptuje przedstawionej (...) i uważa, że powinien zostać ustalony (...), który zapewni kosztowo efektywny sposób finansowania.</p> <p>Uzasadnienie: Tysabri (natalizumab) jest wysoce skutecznym lekiem stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Leczenie Tysabri podawanym raz w miesiącu, prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Ma to wpływ na mniejszą liczbę hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia, co jest szczególnie ważne dla chorych w młodym wieku, których najczęściej atakuje ta choroba.</p>	-

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu</p>	<p>Opinia RP nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.</p> <p>Uzasadnienie: Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego.</p> <p>Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.</p>	<p>-</p>
<p>Gilenya (fingolimod) we wskazaniu leczenia stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu</p>	<p>Stanowisko RP Nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem innego instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Uzasadnienie: Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego, jak również jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”	Stanowisko RP nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.	<p>Zalecenia: Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.</p> <p>Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu lekowego dla stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetate) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetate) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetate) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.</p>
„Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)”	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 14 maja 2010 r.	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością i bezpieczeństwem kosztami ponoszonymi przez NFZ.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB/QALY per capita.</p> <p>Uzasadnienie: skuteczność natalizumabu porównywalna do skuteczności interferonów, finansowanie schematu leczenia natalizumabem zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Octan glatirameru (Copaxone®) w leczeniu stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomeduje finansowania ze środków publicznych octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β , a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu. <u>Uzasadnienie:</u> efektywność kliniczna octanu glatirameru podobna do interferonów, istnienie grupy pacjentów nietolerujących lub nie odpowiadających na leczenie interferonami.	-
Terapie immodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego (octan glatirameru)	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.	-

Tab. 15. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania interferonu beta-1b ze środków publicznych.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Haute Autorité de Santé), 2010 ³⁵	Interferon beta-1b (Betaferon®) – ponowna ocena	<p>Zalecenia: Komitet Przejrzystości HAS rekomenduje dalsze finansowanie produktu Betaferon® w zarejestrowanych wskazaniach. Poziom refundacji: 65%</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p><i>Określenie rzeczywistej korzyści (ang. actual benefit)</i></p> <p>Betaferon jest lekiem przeznaczonym do zapobiegania nawrotom stwardnienia rozsianego oraz spowolnienia postępu niepełnosprawności wynikającego z choroby. Skuteczność kliniczna leku jest stosunkowo niewielka: zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby o 30% i zmniejszenie postępu niepełnosprawności w krótkim okresie czasu. Długoterminowa skuteczność leku jest niejasna, nie ustalono kryteriów zakończenia terapii. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Lek ma wysoki stosunek skuteczności do bezpieczeństwa. Korzyść dla zdrowia publicznego wynikająca ze stosowania Betaferonu w leczeniu stwardnienia rozsianego jest niska. Rzeczywista korzyść leku Betaferon została określona nadal jako znaczna.</p> <p><i>Określenie poprawy rzeczywistej korzyści (ang. improvement in actual benefit)</i></p> <p>Ze względu na brak długoterminowej skuteczności leku Betaferon®, poprawa rzeczywistej korzyści w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym została określona na poziomie III (umiarkowana).</p>

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego finansowane jest przez NFZ w ramach dwóch programów lekowych: “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” oraz “Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.³⁶

W ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” lekami refundowanymi są: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru – terapie I rzutu. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu oraz w przypadku diagnozy szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” finansowane są leki fingolimod i natalizumab.³⁷ Przegląd leków immunomodulacyjnych refundowanych w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Przegląd leków immunomodulacyjnych refundowanych w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,1	3572,1	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4291,06	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4086,72	4291,06	4291,06	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3704,78	3704,78	B.29.	bezpłatne	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym RRSM. Analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz. 0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3818,88	4009,82	4009,82	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3005,1	3005,1	B.29.	bezpłatne	0
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29.	bezpłatne	0
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps. twarde	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7344	7711,2	7711,2	B.46.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiolka	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,8	6686,19	6686,19	B.46.	bezpłatne	0

7.1 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów w ramach programów lekowych terapii stwardnienia rozsianego³⁷

Do programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" kwalifikowani są pacjenci od 12 roku życia z rozpoznaniem postaci rzutowej stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonalda (Tab. 18), włącznie z badaniami rezonansu magnetycznym, przed i po kontraście. Ponadto pacjenci muszą uzyskać co najmniej 15 punktów w punktowym systemie kwalifikacji opisanym w Tab. 17. Kryteria wyłączenia z programu to przede wszystkim nadwrażliwość na lek, współtowarzysząca inna postać choroby i obciążenia innymi schorzeniami, które mogą zmniejszać skuteczność leczenia.

Tab. 17 . Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru (opis skali EDSS w aneksie 9.1).

Kryterium		Punkty
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)	EDSS 0-2	6
	EDSS 2,5-4	5
	EDSS 4,5-5	2
	EDSS powyżej 5	1

Tab. 18. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych wg McDonalda.³⁸

Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
≥2 rzuty choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Żadne
≥2 rzuty choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsiane w przestrzeni lub ≥2 zmian w RM i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazują na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego
Jeden rzut choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Rozsiane w czasie wykazane w RM lub drugi rzut choroby
Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 1 plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)	Rozsiane w przestrzeni w RM lub 2 lub więcej zmian w RM i wynik PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub rozsiane w czasie, wykazane w RM lub drugi rzut choroby
Postępujące objawy wskazujące na SM	Dodatni wynik PMR, rozsiane w przestrzeni wykazane przez: <ul style="list-style-type: none"> • obecność 9 lub więcej zmian w T2 w mózgu lub 2 lub więcej zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub mniej niż 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu kręgowym lub <ul style="list-style-type: none"> • rozsiane w czasie wykazane w RM lub <ul style="list-style-type: none"> • stopniowa progresja w ciągu roku

O refundację leczenia w ramach programu lekowego “Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G.35)” mogą ubiegać się osoby od 18 roku życia. Do leczenia substancją czynną fingolimodem kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) wg kryteriów diagnostycznych McDonalda (Tab. 18), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kon-

traście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T2-zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem. Ponadto pacjenci muszą mieć udokumentowany brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1. liczba i ciężkość rzutów:
 - a. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub
 - b. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+),
 - b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Głównymi kryteriami wyłączenia z leczenia fingolimodem w ramach programu są: ciąża, nieskuteczność leczenia i wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz przejście choroby w postać wtórnie postępującą.

Do leczenia natalizumabem kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a (Tab. 16), u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV. Ponadto pacjenci muszą spełnić jedno z następujących kryteriów:

- brak skuteczności terapii interferonem beta lub octanem glatirameru po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jak powyżej;
- szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:
 - a) liczba i ciężkość rzutów:
 - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niepełność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)
 - b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego
 - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

Głównymi kryteriami wyłączenia z leczenia natalizumabem w ramach programu są: ciąża, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku), nowotwory złośliwe oraz inne zakażenia oportunistyczne.

Ponadto do programu "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego"

nego (ICD 10 G.35)” kwalifikowani są również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie fingolimodem przed 1 stycznia 2013 r. lub natalizumabem przed 1 lipca 2013 r., u których leczenie zostało włączone zgodnie z ChPL, co odnajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej, oraz którzy nie podlegają kryteriom wyłączenia z programu.

7.2 Określenie czasu leczenia w programach lekowych terapii stwardnienia rozsianego³⁷

Leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru w ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy. Po każdym pełnych 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

1. liczba i ciężkość rzutów:
 - a. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - b. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
2. progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
 - a. 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
 - b. 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
3. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
4. przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego we wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, w skali EDSS powyżej 6 punktów.

W ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G.35)” ocenę skuteczności leczenia fingolimodem/natalizumabem przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. U pacjentów odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. Jednakże łączny czas leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby nie może przekraczać 60 miesięcy. Za brak skuteczności leczenia uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia przyjmuje się:

1. przejście w postać wtórnie postępującą, lub
2. wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
 - a) liczba i ciężkość rzutów:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)
- b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
 - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
 - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
- c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

W obu programach leczenia stwardnienia rozsianego leczenie modyfikujące przebieg choroby może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia, jeśli spełnione są 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:

1. brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0,5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych), lub
2. brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;
3. brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Najbardziej powszechną i akceptowaną strategią terapeutyczną stwardnienia rozsianego o przebiegu z rzutami i remisjami, jest schemat terapii eskalacyjnej, w której leczenie pacjentów rozpoczyna się od leków o najwyższym wskaźniku skuteczności i bezpieczeństwa. Do grupy leków I rzutu w terapii ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego należą preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru.³⁹ Leki I rzutu w leczeniu RRMS są finansowane przez NFZ w ramach programu “Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. Czas leczenia pacjenta lekami I rzutu, jak również łączny czas leczenia pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby, w ramach programu lekowego nie może przekraczać 60 miesięcy.

Wnioskowane jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii stwardnienia rozsianego lekami I rzutu finansowanego przez NFZ w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.

W ramach analizy HTA zostanie przeprowadzona ocena skuteczności, bezpieczeństwa, efektywności kosztowej i wpływu na budżet państwa dalszego finansowania interferonu beta-1b (Betaferon®) w ramach nowego projektu programu lekowego leczenia RRMS lekami I rzutu.

Tab. 19. przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 19
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	interferon beta-1b stosowany długoterminowo (przez co najmniej 6 lat ³)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• interferon beta-1a stosowany długoterminowo• octan glatirameru stosowany długoterminowo• brak leczenia modyfikującego przebieg choroby
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• rzuty choroby• niepełnosprawność ruchowa mierzona wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS)• progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego• zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

³ Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważać całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktokolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawią decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie. W konsekwencji do analizy nie zakwalifikowało się szereg badań o pośrednim czasie terapii: O'Rourke 2007 (śr. 61 mies.), Rio 2006 (śr. 62,9 mies.), Rovaris 2007 (śr. 5,8 lat), Shirani 2012 (śr. 5,1 lat), Trojano 2006 (śr. 5,3 lat), czy Trojano 2007 (śr. 5,7 lat). Uwzględnienie tych badań stanowiłoby błąd systematyczny (referencje do publikacji – patrz Aneks 9.2).

9 ANEKS

9.1 Skala EDSS⁴⁰

Tab. 20
Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności

Liczba punktów	Objawy obecne w badaniu neurologicznym
0,0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpo-

	wiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Pacjent niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Pacjent niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,0	Zasadniczo pacjent jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8,5	Pacjent przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Pacjent leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Pacjent leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

9.2 Referencje do publikacji badań o okresie leczenia od 5 do 6 lat

O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(3):336-342.

Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006

Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valsasina P, Ladkani D, Pieri E et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Multiple sclerosis* 2007; 13:502-508.

Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308(3):247-256.

Trojano M, Russo P, Fuiani A, Paolicelli D, Di ME, Granieri E et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(5):578-585.

Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB et al. New natural history of interferon-(beta)-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2007; 61(4):300-306.

9.3 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 21.03.2014 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴¹
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	

SPIS TABEL

Tab. 1. Ostateczny kontekst kliniczny analiz HTA zdefiniowany wg schematu PICO.....	9
Tab. 2. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda (wersja zaktualizowana w roku 2010).....	14
Tab. 3 . Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym. ¹⁴	17
Tab. 4 . Zestawienie publikacji przedstawiających aktualne wytyczne praktyki klinicznej leczenia postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego.....	19
Tab. 5. Przegląd aktualnych rekomendacji dotyczących interwencji stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego o przebiegu ustępująco-nawracającym oraz zalecanego czasu trwania terapii.....	19
Tab. 6 . Schemat zwiększania dawki interferonu beta-1b w terapii SM.....	22
Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu Betaferon® do obrotu (częstość występowania – jeśli znana – obliczona w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych N=1 093).	24
Tab. 8. Zarejestrowane wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif®).	28
Tab. 9. Dawkowanie interferonu beta-1a pod postacią leków Avonex® oraz Rebif®.	29
Tab. 10. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia interferonem beta-1a.....	31
Tab. 11. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia octanem glatirameru.	36
Tab. 12. Argumenty przytoczone przez Prezesa AOTM świadczące o zasadności przedłużenia finansowania interferonu beta-1b w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu. ³⁴	40
Tab.13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące interferonu beta-1b (źródło: strona internetowa AOTM).	41
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych w leczeniu stwardnienia rozsianego (źródło: strona internetowa AOTM).	42
Tab. 15. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania interferonu beta-1b ze środków publicznych.....	46
Tab. 16. Przegląd leków immunomodulacyjnych refundowanych w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.....	48
Tab. 17 . Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru (opis skali EDSS w aneksie 9.1).....	51
Tab. 18. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych wg McDonalda.....	52
Tab. 19 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	57
Tab. 20 Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności.....	58

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Częstość występowania stwardnienia rozsianego wg danych MSIF z 2013 roku.¹³..... 11

PIŚMIENNICTWO

¹ Olbryś K. Stwardnienie rozsiane. Artticles Wiki.

<http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Olbrys06> [dostęp 18.03.2014]

² Atlas 2008. Multiple Sclerosis Resources in the World. 2008. World Health Organization (WHO). Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).

http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563758_eng.pdf?ua=1 [dostęp 18.03.2014]

³ Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008.

http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf [dostęp 18.03.2014]

⁴ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm [dostęp: 10.03.2014].

⁵ Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Barometr SM 2013.

<http://www.ms-sep.be/userfiles/files/emsp/MS%20Barometer%202013.pdf> [dostęp 18.03.2014]

⁶ Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 8 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60miesiący preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

⁷ Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicenter pilot study. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2010;44(5):443-52.

⁸ Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93(4):627-631.

⁹ Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1(3):92-8.

¹⁰ Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M et al. Analiza polimorfizmu eksonu 4 NFKBIL1 w populacji chorych na stwardnienie rozsiane. *Pol. Merk. Lek.* 2010;27(167):366-70.

¹¹ Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* 2011;72(10):M146-51.

- ¹² Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurologia dziecięca* 2005;14(28).
- ¹³ Atlas of MS 2013. Mapping Multiple Sclerosis Around The World. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).
http://www.msif.org/includes/documents/cm_docs/2013/m/msif-atlas-of-ms-2013-report.pdf?f=1 [dostęp 20.03.2014]
- ¹⁴ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2013
- ¹⁵ Polman CH, Reingold S.C., Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revision to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69(2):292-302.
- ¹⁶ Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
- ¹⁷ Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1(3):99-105.
- ¹⁸ Palasik W. Stwardnienie rozsiane – nowe tendencje terapeutyczne.
<http://www.termedia.pl/Stwardnienie-rozsiane-8211-nowe-tendencje-terapeutyczne,8,9425,1,0.html> [dostęp 20.03.2014]
- ¹⁹ Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* 2011;72(11):M174-6.
- ²⁰ Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012;8(2):76-83.
- ²¹ NICE. Beta interferon and glatirameru acetate for the treatment of multiple sclerosis. Technology Appraisal No. 32. January 2002.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> [dostęp 20.03.2014]
- ²² NICE. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. November 2003. <http://guidance.nice.org.uk/CG8> [dostęp 20.03.2014]
- ²³ NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2007.
<http://guidance.nice.org.uk/TA127> [dostęp 20.03.2014]
- ²⁴ NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. April 2012.
<http://guidance.nice.org.uk/TA254> [dostęp 20.03.2014]

²⁵ NICE. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. January 2014.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14353/66336/66336.pdf> [dostęp 20.03.2014]

²⁶ CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013;1(2C).

http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf [dostęp 20.03.2014]

²⁷ Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. review 354 A statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. Wien Med Wochenschr (2012) 162:354–366.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf [dostęp 20.03.2014]

²⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®.

²⁹ ROZPORZĄDZENIE 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.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 20.03.2014]]

³⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf [dostęp 13.03.2014]

³² Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf [dostęp 13.03.2014]

³³ Copaxone®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

³⁴ Opinia Prezesa AOTM w sprawie zasadności stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu, z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/255/OPZ/OP-AOTM_SM.pdf [dostęp 21.03.2014]

³⁵ Ponowna ocena zasadności finansowania interferonu beta-1b (Betaferon®) przeprowadzona przez Komitet Przejrzystości Francuskiego Narodowego Instytutu Zdrowia, HAS (fr. Haute Autorité de Santé)

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_970607/en/betaferon?xtmc=&xtcr=1 [dostęp 21.03.2014]

³⁶ Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r. Wykaz programów zdrowotnych (lekowych).

³⁷ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

³⁸ Polman CH, Reingold SC, Eden G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005;58:840–6.

³⁹ Rejda K. Ryzyko związane z nowymi sposobami leczenia SM. <http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19898/15601> [dostęp 21.03.2014]

⁴⁰ Immunex Corporation Novantrone® (Mitoxantrone HCL) P&CNS Advisory Committee Briefing Document. Appendix A: Extended Disability Status Scale (EDSS). FDA.

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3582b1px.pdf> [dostęp 21.03.2014]

⁴¹ Jaśkowiak K, Golicki D, Niewada M. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna. Warszawa 2014.