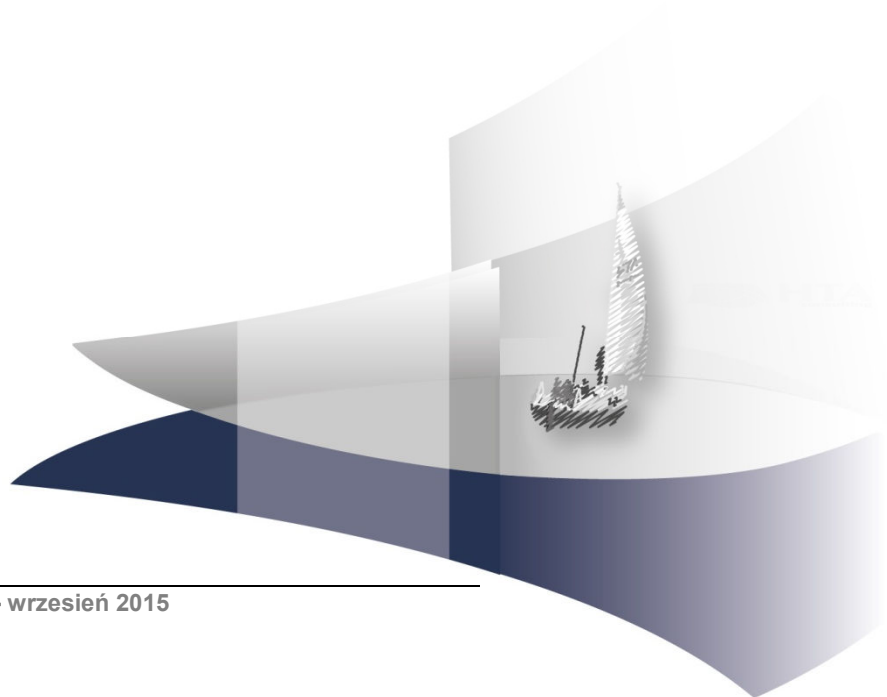


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

NATALIZUMAB (TYSABRI) W DŁUGOTERMINOWEJ TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO ORAZ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ ANTY-JCV

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiopatogeneza	13
2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby	14
2.5. Kryteria rozpoznania	16
2.6. Leczenie	19
2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów.....	20
3. LECZENIE RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	23
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	23
3.1.1. PTN.....	24
3.1.2. NICE	26
3.1.3. ABN.....	27
3.1.4. EMSP.....	28
3.1.5. EFNS	28
3.1.6. NMSS.....	29
3.1.7. AAN.....	29
3.1.8. Międzynarodowy konsensus grupy ekspertów.....	30
3.1.9. CADTH.....	31
3.1.10. DGN	31
3.1.11. Podsumowanie	32
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....	34
4.1. Natalizumab (Tysabri®)	34
4.2. Fingolimod (Gilenya®)	37
4.3. Interferony beta	40
4.3.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®).....	40
4.3.2. Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®).....	42
4.4. Octan glatirameru (Copaxone®).....	44

5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	46
5.1. Cel i metodyka	46
5.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	46
5.2.1. Natalizumab	47
5.2.2. Interferony beta.....	50
5.2.3. Octan glatirameru.....	53
5.2.4. Fingolimod	54
5.2.5. Porównanie efektywności klinicznej poszczególnych interferonów	55
5.3. Podsumowanie.....	57
6. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	59
6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	59
6.2. Rekomendacje dotyczące refundacji ze środków publicznych	65
7. KOSZTY TERAPII STOSOWANYCH W RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	71
7.1. Dawkowanie	71
7.2. Koszty terapii.....	71
8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	73
8.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV	73
8.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat.....	74
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	76
9.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV	76
9.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat.....	77
9.3. Podsumowanie.....	78
10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	80
10.1. Analiza kliniczna.....	80
10.2. Analiza ekonomiczna	81
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	82
11. BIBLIOGRAFIA	83
12. SPIS TABEL	91

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
ABN	Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (<i>Association of British Neurologists</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (<i>fac. Bis in die</i>)
Bp	Bezpieczeństwo
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIS	Klinicznie izolowany zespół (<i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
CO	Próba krzyżowa (<i>Cross over</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (<i>Cerebrospinal fluid</i>)

CUN	Centralny układ nerwowy
DB	Podwójne zaślepienie (<i>Double blind</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (<i>Kurtzke's Expanded Disability Status Scale</i>)
EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (<i>European Federation of Neurological Societies</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EMSP	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego (<i>European Multiple Sclerosis Platform</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FNG	Fingolimod
GA	Octan glatirameru
Gd	Gadolin
GGT	Gamma-glutamylotranspeptydaza (<i>Gamma-Glutamyl Transpeptidase</i>)
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNB	Interferon beta
IRIS	Zespół Rekonstrukcji Immunologicznej (<i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>)

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JCV	Poliomawirus JC (<i>John Cunningham virus</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMSS	Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)
NNH	<i>Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (Number Needed to Harm)</i>
NNT	<i>Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (Number Needed To Treat)</i>
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji

OI	Okres interwencji
OL	Otwarta próba kliniczna (<i>Open label</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PG	Badanie w grupach równoległych (<i>Parallel group</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPSM	Postać pierwotnie postępująca SM (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (<i>Posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
PrL	Program Lekowy
PS	Przegląd systematyczny
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
QD	Raz na dobę (<i>fac. quaque die</i>)
QOL	Jakość życia (<i>Quality Of Life</i>)

RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RES	Szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly Evolving Severe</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RRSM	Postać rzutowo-remisyjna SM (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
Sk	Skuteczność
SM	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
SMC Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SOT	Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru (<i>Suboptimal Therapy Group</i>)
SPSM	Postać wtórnie postępująca SM (<i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie natalizumabu (Tysabri®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM) z obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy aktualnie nie mogą być kwalifikowani do programu lekowego, jak również terapii natalizumabem trwającej dłużej niż 5 lat.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. [1]

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodujących powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Natomiast demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej. [1]

2.2. Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Szacuje się, że na świecie choruje około 9 mln osób, z czego tylko u 3 mln choroba jest rozpoznana. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [2]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. Mogą się również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednakże zachorowania przed ukończeniem 10. I powyżej 60. roku życia obserwuje się bardzo rzadko. [1, 3]

Według danych epidemiologicznych chorobowość związana z SM charakteryzuje się również nierównomiernym rozkładem w zależności od rasy oraz lokalizacji geograficznej – dominuje rasa kaukaska, a częstość występowania choroby wzrasta wraz z odległością od równika. Stwierdza się ponadto ogniska epidemiczne zachorowań na SM, tj. obszary, na których współczynnik chorobowości wynosi kilkukrotnie więcej niż na terenach przyległych. [3, 4]

Statystyki opublikowane przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego w 2013 roku wskazują, że na świecie choruje około 2,3 mln osób. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje

33 osób na 100 000 mieszkańców – najwyższą chorobowość w 2013 r. obserwowano w Ameryce Północnej (140 osób na 100 000 mieszkańców) oraz w Europie (108 osób na 100 000 mieszkańców), natomiast najniższą w Afryce Subsaharyjskiej i Azji Wschodniej (odpowiednio 2,1 i 2,2 osób na 100 000 mieszkańców). [5] W 2008 roku Polska znalazła się w pierwszej dziesiątce przebadanych przez WHO krajów świata pod względem chorobowości, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób, co stanowi ok. 45 tys. osób w skali kraju. [4] Wartość ta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w wynikach pojedynczych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, w których raportowane wskaźniki chorobowości są średnio dwukrotnie niższe (Tabela 1). [6] Pokrywa się ona jednak m.in. z wynikami badania Barometr SM 2013 (45 tys. osób) [7] oraz z szacunkami dokonanymi we wrześniu 2011 roku przez AOTM [8], a także ze stanowiskiem Doradczej Komisji Medycznej przy Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego (PTSR) [9], według których na stwardnienie rozsiane obecnie choruje 40–60 tys. osób.

Tabela 1.
Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [6]

Publikacja	Region	Chorobowość na 100 tys. ludności
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Globalnie szacuje się, że zachorowalność na SM wynosi 2,5 na 100 000 osób na rok i stale wzrasta. Największa zachorowalność dotyczy regionów Europy (3,8/100 000 osób na rok). [2, 4] Dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie.

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

Nie odnaleziono badań raportujących rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w Polsce. W dużym badaniu przekrojowym (JEMS), które obejmowało łącznie 7724 pacjentów z SM, leczonych w 8 krajach europejskich oraz w Kanadzie i Australii, wykazano iż częstość występowania przeciwciał anti-JCV wynosi ok. 57% (49–70%). W badaniu tym obserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy występowaniem przeciwciał anti-JCV a wiekiem, płcią męską oraz aktualnym krajem zamieszkania. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu przeciwciał w związku z typem i czasem trwania SM, a także liczbą i czasem trwania przebytych terapii. [11] Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach objętych badaniem, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach raportowane w badaniu JEMS [11]

Kraj	Liczba pacjentów	Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV
Australia	247	48,6%
Wielka Brytania	650	48,8%
Irlandia	100	51,0%
Belgia	206	54,4%
Szwajcaria	54	55,6%
Kanada	4198	56,3%
Niemcy	1736	61,0%
Holandia	210	66,2%
Austria	192	66,7%
Portugalia	131	69,5%
OGÓŁEM	7724	57,1%

2.3. Etiopatogeneza

Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. O podłożu genetycznym pozwalają wnioskować badania wykazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na SM. Na udział czynnika infekcyjnego wskazują prace łączące SM z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Istotną rolę wydają się również odgrywać czynniki środowiskowe – zarówno geograficzne, jak również poziom witaminy D i palenie papierosów. [3]

Chociaż etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów. Najpopularniejsza dotychczas koncepcja autoimmunologiczna mówi, iż za zmiany w obrębie CUN odpowiedzialna jest autoreaktywność układu immunologicznego, skierowana przeciwko elementom CUN: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu

nerwowego – aksonom. Uważa się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest T-zależna odpowiedź immunologiczna, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego i, w konsekwencji, jej zniszczenia (demielinizacji), a także bliznowacenia tkanki gleju, uszkodzenia lub przerwania ciągłości aksonów i neurodegeneracji. Obecność blizn jest charakterystyczna dla SM – ich fizjologiczna rola polega na odizolowaniu uszkodzonego regionu, jednak równocześnie znacznie utrudnia procesy naprawcze. W obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, iż wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM. [3, 12]

2.4. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby

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

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów CUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie. [1] Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS, nazywane jest rzutem choroby. [1]

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [1]

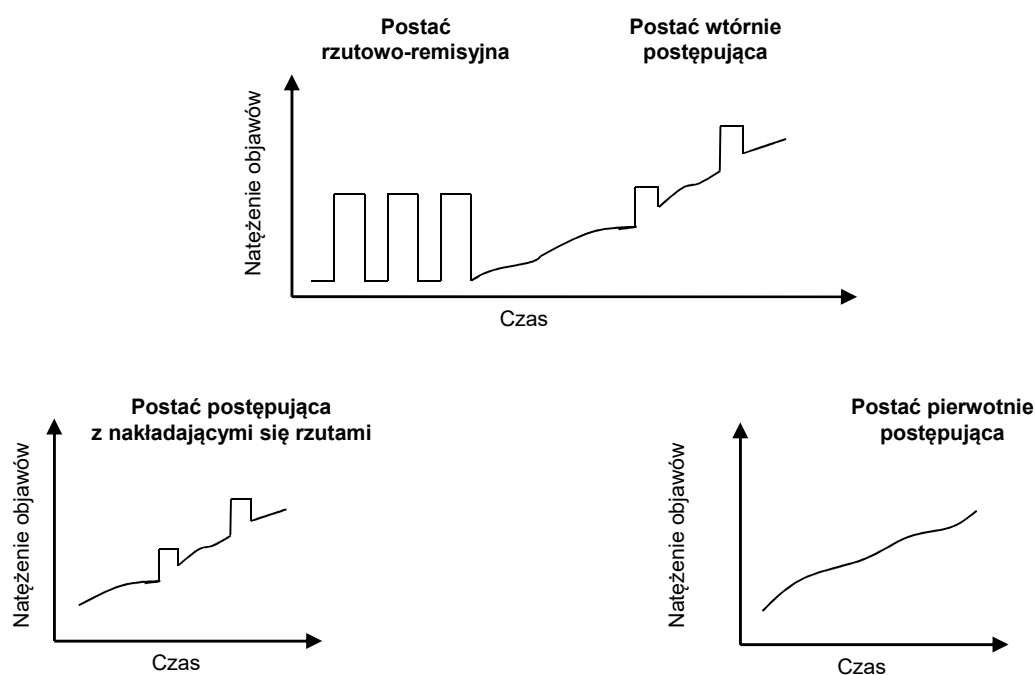
Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting SM*, RRSM)
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive SM*, PPSM)
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive SM*, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,

- postępującą z nakładającymi się rzutami (Rysunek 1). [1]

Najczęściej SM ma charakter rzutowo-remisyjny. Dane epidemiologiczne z roku 2008 wskazują, że w Polsce ta postać choroby diagnozowana jest u ok. 71% wszystkich chorujących na stwardnienie rozsiane. Pozostałe typy SM występują rzadziej, stanowiąc odpowiednio w przypadku PPSM 8,4% diagnozowanych przypadków, a w przypadku SPSM 16,8%. [10]

Rysunek 1.
Graficzne przedstawienie przebiegu choroby w różnych postaciach SM (za [3, 12])



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

- postać Marburga, czyli ciężka, szybko postępująca (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego i ciężkiej niepełnosprawności w ciągu kilku dni lub miesięcy;
- neuropatia Devica – od postaci typowej odróżnia się lokalizacją ognisk demielinizacji wyłącznie w rdzeniu kręgowym; typowo występuje jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania; u pozostałych przebieg ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariantcie klasycznym SM. [1]

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej

zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [1]

Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 10–30% chorych ma on charakter łagodny. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS na poziomie ≤ 3 pkt po 10 latach choroby. [1] Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawia Tabela 3.

Tabela 3.
Czynniki rokownicze w SM [1, 13]

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

2.5. Kryteria rozpoznania

Do chwili obecnej nie został stworzony test ani pojedyncze badanie diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i miejscu (wielogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego, a rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych. [3] Aktualnie podstawą rozpoznania SM są kryteria McDonald, opublikowane po raz pierwszy w roku 2001, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005 (Tabela 4) i 2010 (Tabela 5). Wyniki badania rezonansem magnetycznym oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS. [14] Obecnie w Polsce przy rozpoznaniu SM i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach PL wykorzystywane są kryteria z 2010 r. [15]

Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest ≥ 1 zmiana wzmacniająca po podaniu

gadolinu o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne lub obecność w MRI zmian T2-zależnych w badaniu wykonanym ≥ 30 dni od wystąpienia objawów. Z kolei wieloogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest ≥ 1 zmiana podkomorowo, ≥ 1 zmiana podnamiotowo i ≥ 3 zmiany o średnicy > 3 mm przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym. [16]

Tabela 4.
Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [16, 17]

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

Wieloogniskowość w rozumieniu kryteriów z roku 2010 oznacza, iż występuje ≥ 1 zmiana T2 w ≥ 2 z 4 obszarów uznawanych za charakterystyczne dla SM (okołokorowych, przykomorowych, podnamiotowych i w rdzeniu kręgowym). U pacjentów z zespołami chorobowymi dotyczącymi pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego nie są brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej ilości zmian. Wieloczasowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany T2 w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, przy czym kryteria nie definiują minimalnego czasu jaki powinien upłynąć pomiędzy wykonywaniem kolejnych badań obrazowych. Kryterium wieloczasowości może być spełnione również w przypadku, gdy spełnione jest kryterium wieloogniskowości i obecne są równocześnie zmiany po wzmocnieniu gadolinem, jak i zmiany T2, niezależne od gadolinu w lokalizacji charakterystycznej dla SM. W przypadku pacjentów, u których widoczny jest tylko jeden typ zmian, w celu potwierdzenia wieloczasowości konieczne jest wystąpienie nowego zdarzenia klinicznego lub wykazanie obecności zmian innego typu. [14]

Według aktualnie obowiązujących kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych)
- nie-stwardnienie rozsiane (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM)
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione). [14]

Tabela 5.
Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a [14]

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

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

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI); ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM (wzrost stężenia białka i prążki oligoklonalne w elektroforezie, wzrost stężenia IgG, pleocytoza),
- badania potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebycia zapalenia nerwu wzrokowego. [18]

2.6. Leczenie

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

- **leczenie rzutu choroby**, mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,
- **leczenie modyfikujące przebieg choroby**, którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- **leczenie objawowe**, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne. [1]

Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby (w przeciwieństwie do „pseudorzutu” związanego zazwyczaj z infekcją) stosowane są glikokortykosteroidy. Schemat ich podawania nie jest jednoznacznie określony. Podawany jest metylprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g dziennie przez 3–5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni. Stosowany jest również, szczególnie w przypadku łagodniejszych rzutów, doustny prednizolon (60 mg dziennie przez 10 dni, ze stopniowym zmniejszeniem dawki o 10 mg przez kolejne 3–5 dni). Terapia steroidowa jest często uzupełniana lekami osłaniającymi układ pokarmowy, uwzględniającymi ranitydynę lub inhibitory pompy protonowej. [13]

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

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

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90-tych, tj. interferony beta oraz octan glatirameru. [1, 13] Nowsze wytyczne zalecają także stosowanie pegylowanego interferonu beta, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, a także alemtuzumabu. [19–22] Natalizumab i fingolimod zalecane są jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru. [1] Pierwszy z nich jest monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce $\alpha 4$ integryny, natomiast drugi to modulator receptora dla sfingozyno-1-fosfatazy, wpływający na zmniejszenie ilości krążących limfocytów poprzez ich sekwestrację w tkance limfatycznej, zaliczany do selektywnych leków immunosupresyjnych. [23, 24]

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego. [1, 12, 25]

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Leki immunomodulujące pozwalają na spowolnienie i złagodzenie przebiegu choroby. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź. [26, 27]

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto w wybranych przypadkach bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neurolizie nerwów obwodowych. W przypadkach ataksji próbuje się stosować gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeń psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. [1, 13]

Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności. [1, 13]

2.7. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów

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

EDSS stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 –

chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron, $\geq 7,0$ – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka. [1, 28]

Drugą, coraz częściej wykorzystywaną, jest 3-stopniowa skala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*). Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. [18, 29]

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

Skala MSQoL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*) jest skalą specyficzną dla SM, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Jako jedyna jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów. [30]

Inną, specyficzną dla SM i często stosowaną skalą jest opracowany w 1996 roku Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*, FAMS). Obecnie stosowany jest w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia. [30]

Opublikowana w 2001 roku skala *Multiple Sclerosis Impact Scale 29* (MSIS-29) i jej polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych, obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 *physical*), jak i psychicznego (MSIS-29 *psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia. [31, 32] Skala ta cechuje się większą niezawodnością i trafnością u pacjentów z SM niż skale FAMS i SF-36. [32]

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36*, MOS – SF-36) jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen, w których ocenie poddaje się następujące aspekty:

funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., z wyższym wynikiem wskazującym na lepszą jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS). [33]

Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale*, FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji. [34]

3. LECZENIE RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z RRSM przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W toku przeszukania zidentyfikowano łącznie 26 dokumentów zawierających rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 6)

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRSM

Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2012	[35]
AAN (American Academy of Neurology)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2002	[36]
	Wytyczne dotyczące stosowania mitoksantronu w terapii SM	2003 (2010)	[37, 38]
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w terapii SM	2008 ^a	[39]
ABN (Association of British Neurologists)	Zalecenia dotyczące stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby w SM	2002 (2009, 2015)	[19, 40, 41]
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w RRSM	2013	[42]
DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia SM	2012 (2014)	[43]
EFNS (European Federation of Neurological Societies)	Leczenie ostrych rzutów choroby	2011	[44]
EMSP (European Multiple Sclerosis Platform)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2004 (2008)	[45, 46]
Międzynarodowa Grupa Ekspertów	Konsensus dotyczący selekcji pacjentów i monitorowania terapii natalizumabem	2007 (2011)	[47, 48]
NICE (National Institute for Clinical)	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2003 (2014)	[49, 50]
	Wytyczne dotyczące stosowania interferonu oraz	2002	[51]

Nazwa towarzystwa	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Excellence)	octanu glatirameru w terapii SM		
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w terapii RRSM	2007	[52]
	Wytyczne dotyczące stosowania fingolimodu w terapii RRSM	2012	[53]
	Wytyczne dotyczące stosowania alemtuzumabu w terapii RRSM	2014	[22]
	Wytyczne dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w terapii RRSM	2014	[20]
	Wytyczne dotyczące stosowania teriflunomidu w terapii RRSM	2014	[21]
NMSS (National Multiple Sclerosis Society)	Konsensus określający kryteria niepowodzenia terapii	2004	[54]
	Konsensus dotyczący stosowania natalizumabu w terapii SM	2006	[55]
	Rekomendacje dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby	2008	[56]

a) dokument funkcjonuje obecnie jako „retired guideline”

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

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

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

3.1.1. PTN

Obecnie PTN pracuje nad nowymi wytycznymi leczenia pacjentów z RRSM, które prawdopodobnie uwzględnią będą nowo zarejestrowane leki.

Według polskich wytycznych z 2012 roku leczenie immunomodulujące należy wdrożyć u osób z pewnym rozpoznaniem SM, z aktywną postacią choroby, a także gdy obraz kliniczny przemawia za wysokim ryzykiem wystąpienia SM. [35]

W I linii leczenia wytyczne zalecają interferon beta lub octan glatirameru. W przypadku braku skuteczności terapii po 12 mies. rekomendowane jest wdrożenie natalizumabu lub fingolimodu:

- natalizumab – stosowany jedynie w monoterapii u pacjentów dorosłych, podawany dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie w warunkach umożliwiających obserwację chorego pod kątem wystąpienia reakcji alergicznych.

- fingolimod – stosowany doustnie w warunkach domowych (nie należy stosować fingolimodu z innymi lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem metyloprednizolonu w czasie rzutu). Ze względu na ryzyko wystąpienia bradykardii, wytyczne PTN zalecają, by pierwsze podanie odbyło się w warunkach umożliwiających monitorowanie pacjenta przez 6-8 godzin. [35]

U pacjentów wcześniej nieleczonych, z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS (populacja RES), jako leczenie I linii można zastosować natalizumab lub fingolimod. Warunkiem jest wystąpienie:

- ≥ 2 ciężkich rzutów w ciągu roku z pozostałym deficytem neurologicznym,
- ≥ 1 zmiana aktywna (Gd+) wykazana w MRI z zastosowaniem kontrastu lub istotny wzrost liczby zmian ogniskowych wykazanych w obrazach T2-zależnych, w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI. [35]

U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby, pomimo zastosowania leczenia pierwszej lub drugiej linii wytyczne rekomendują terapię III linii za pomocą mitoksantronu (w dawce nie przekraczającej 90 mg/m² powierzchni ciała jako całkowitej dawce życiowej). Jako alternatywę można rozważyć cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii I lub II linii. Zalecane jest zastosowanie szczególnych środków ostrożności i uwzględnienie przeciwwskazań w stosunku do każdego zalecanego leku, jeśli łączy się immunosupresję z lekami II linii. [35]

Wytyczne PTN zalecają dokonanie oceny skuteczności leczenia po każdych 12 mies. terapii. Ocena powinna zostać dokonana na podstawie liczby rzutów, progresji choroby (za pomocą skali EDSS) oraz obecności zmian w obrazie MRI. Leczenie powinno zostać uznane za nieskuteczne w przypadku wystąpienia:

- dwóch lub więcej rzutów umiarkowanych lub 1 rzutu ciężkiego (dopuszczalny jest 1 rzut ciężki w pierwszych 6 mies. terapii), lub
- progresji choroby pomimo leczenia (utrzymujące się co najmniej 3 mies. pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1–2 punkty EDSS), lub
- zmiany w MRI wykonywanym co 12 mies., gdy w porównaniu z poprzednim badaniem stwierdza się więcej niż 1 nową zmianę Gd (+) lub więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2. [35]

W trakcie terapii lekami immunomodulującymi zalecane jest, aby co 6–12 mies. rozważyć czy stosowana terapia jest nadal skuteczna i korzystna dla pacjenta. Terapię należy zmienić lub zintensyfikować w przypadku:

- braku efektów stosowanego leczenia I linii (zalecana jest zmiana na inny lek I linii lub intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie leków II linii – natalizumabu lub fingolimodu),
- wystąpienia poważnych działań niepożądanych (zaburzenia funkcji wątroby lub leukopenia w przypadku IFNB), dawki należy zmniejszyć o połowę do czasu normalizacji parametrów. W przypadku wystąpienia ponownych objawów, zalecana jest zmiana IFNB na octan glatirameru. [35]

Całkowite przerwanie leczenia, zalecane jest gdy choroba weszła w fazę SPSM, a u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6–7 pkt. EDSS), lub gdy występują poważne działania niepożądane i nie można włączyć innego leku. Przerwanie leczenia rekomendowane jest również u pacjenta, który nie współpracuje z personelem medycznym lub przez dłuższy czas nie stosuje się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku. [35]

3.1.2. NICE

W dokumentach opracowanych przez brytyjski NICE, zawarte zostały zalecenia dotyczące postępowania w terapii rzutów choroby, leczenia modyfikującego jej przebieg oraz postępowania mającego na celu łagodzenie objawów, które towarzyszą chorobie. Główny dokument opublikowany został w roku 2003, a następnie zastąpiony przez nowy dokument w 2014 roku. Po tym czasie ukazały się kolejne opracowania, zawierające rekomendacje dla pojedynczych technologii medycznych dopuszczonych do obrotu – natalizumabu (2007 rok), fingolimodu (2012), alemtuzumabu (2014), fumaranu dimetylu (2014) i teryflunomidu (2014).

Zgodnie z ogólnymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia rzutów SM, chorym należy zaoferować metyloprednizolon, podawany doustnie w dawce 0,5 g/dzień przez 5 dni. Dożylnie podawanie metyloprednizolonu (w dawce 1g/dzień przez okres 3–5 dni) można rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia doustnymi steroidami, lub leczenia takie okazało się nieskuteczne oraz u pacjentów, którzy wymagają hospitalizacji z powodu ciężkiego nawrotu lub konieczne jest u nich monitorowanie innych schorzeń (jak cukrzyca czy depresja). W leczeniu ostrego rzutu SM, nie jest zalecane stosowanie metyloprednizolonu w dawce niższej niż 0,5 g/dzień przez okres 5 dni. Wytyczne NICE nie zalecają również wydawania pacjentom większych ilości steroidów do samodzielnego podawania w warunkach domowych w razie wystąpienia kolejnych rzutów choroby. [49, 50]

Wytyczne NICE z 2002 roku nie zalecają stosowania interferonu beta ani octanu glatirameru z uwagi na brak efektywności kosztowej takiego leczenia. [51] Terapia tymi lekami jest jednak dostępna dla pacjentów w Wielkiej Brytanii w oparciu o program dzielenia ryzyka. [50] Chorzy otrzymują leczenie po spełnieniu odpowiednich kryteriów sprecyzowanych w 2002 roku i następnie zaktualizowanych w 2009 roku przez Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ABN). Zgodnie ze wspomnianymi kryteriami chorzy z RRSM powinni otrzymać terapię modyfikującą przebieg choroby pod warunkiem, że ukończyli 18 r.ż., wystąpiły u nich co najmniej dwa klinicznie istotne rzuty choroby w przeciągu 2 lat oraz są w stanie samodzielnie przemierzyć odcinek o dł. 100 metrów, a maksymalny wynik EDSS nie może przekraczać 6,5 pkt. Leczenie modyfikujące przebieg choroby opiera się na stosowaniu leków o działaniu immunomodulującym. [40, 41]

W przypadku silnie postępującej choroby (populacja RES) wytyczne zalecają stosowanie natalizumabu, jednakże z uwagi na profil bezpieczeństwa stosowanie tego leku powinno zostać objęte ścisłym monitorowaniem możliwych działań niepożądanych. [52]

Stosowanie fingolimodu w populacji dorosłych pacjentów z wysoce aktywną postacią RRSM jest rekomendowane, jeśli nie nastąpiło u nich zmniejszenie częstotliwości rzutów, lub nadal doświadczają ciężkich rzutów choroby, pomimo leczenia interferonem beta (populacja SOT). Wytyczne nie wskazują na stosowanie fingolimodu w populacji z szybko postępującą chorobą. [53]

NICE zaleca również stosowanie alemtuzumabu, jako jednej z opcji leczenia u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRSM, przy czym brak konkretnych rekomendacji dotyczących populacji RES. [22]

Zarówno fumaran dimetylu jak i teryflunomid mogą być rozważane jako opcje leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRSM. Leki te nie są jednak rekomendowane w populacji RES oraz u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby. [20, 21]

Szczególną uwagę poświęcono także łagodzeniu objawów, które towarzyszą chorobie. Wśród najdotkliwszych problemów wymienione zostały m.in. uczucie zmęczenia (zalecana amantadyna), spazmy i skurcze (zalecane leki przeciwpadaczkowe, w I linii baklofen lub gabapentyna), problemy z pęcherzem (zalecana desmopresyna), czy depresja (poza właściwą terapią farmakologiczną zalecana również kompleksowa opieka psychologiczna). Terapia powinna być dostosowywana indywidualnie do występujących objawów. [49]

3.1.3. ABN

W dokumencie z 2015 roku ABN zwraca uwagę, iż wszystkie z dostępnych obecnie leków modyfikujących przebieg choroby redukują częstość rzutów choroby oraz wpływają na zmiany widoczne w obrazie MRI. Wśród nich rozróżnić można leki o:

- umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja rzutów choroby o 30-50%): interferony beta (włączając pegylowany interferon beta), octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid, fumaran dimetylu;
- wysokiej skuteczności (średnia redukcja rzutów choroby powyżej 50%): natalizumab, alemtuzumab. [19]

Terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby należy rozpocząć u pacjentów z aktywną postacią RRSM. W pierwszej linii leczenia rekomendowane są: interferony beta, octan glatirameru, fingolimod, teryflunomid oraz fumaran dimetylu, przy czym w dokumencie podkreślono, iż skuteczność fingolimodu oraz fumaranu dimetylu wydaje się być wyższa niż pozostałych opcji. U pacjentów z wysoce aktywną postacią RRSM, nieleczonych lub pomimo leczenia za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru, wytyczne zalecają stosowanie natalizumabu lub alemtuzumabu. U części pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby możliwe jest zastosowanie fingolimodu, w zależności od preferencji pacjenta i lekarza prowadzącego. [19]

Mitoksantron ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz brak dowodów na lepszą skuteczność w stosunku do nowych leków o wysokiej skuteczności, nie jest obecnie zalecany w terapii pacjentów z RRSM. [19]

Wytyczne nie określają jednoznacznie rekomendowanej długości trwania terapii immunomodulującej, podkreślając jednocześnie, iż terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby powinna być przerwana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby do postaci SPSM lub ciąży. [19]

3.1.4. EMSP

W dokumencie opracowanym przez EMSP w 2004 roku i następnie zaktualizowanym w 2008 roku, przedstawiony został proponowany algorytm stosowania immunomodulacyjnej terapii modyfikującej przebieg choroby. Wytyczne powstały na drodze konsensusu międzynarodowej grupy ekspertów.

Zgodnie z rekomendacjami zawartymi w dokumencie, terapię modyfikującą przebieg choroby należy rozpocząć od podawania interferonu beta lub octanu glatirameru. Leki te określone zostały mianem terapii podstawowej. W miarę wzrostu aktywności choroby (pacjenci, którzy przestali odpowiadać na terapię podstawową) rozważyć należy podawanie natalizumabu. Natalizumab może być również rozważony jako terapia podstawowa w przypadku silnie postępującego SM, zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej dwóch ciężkich rzutów choroby w ciągu rocznej obserwacji. Przy stosowaniu natalizumabu należy ściśle ograniczyć się do zaleceń zapisanych w ChPL (charakterystyce produktu leczniczego), zgodnie z którymi lek można stosować wyłącznie w monoterapii. Dodatkowo nie należy go oferować pacjentom, którzy w ciągu ostatnich 3–6 miesięcy otrzymywali terapię immunosupresyjną. Przed rozpoczęciem terapii pacjent oraz jego rodzina powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać terapię natalizumabem. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wg wytycznych EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid. [45, 46]

Wytyczne nie określają jednoznacznie rekomendowanej długości trwania terapii immunomodulującej. Sygnałem do jej rozpoczęcia jest wystąpienie pierwszych objawów choroby, potwierdzonej następnie w obrazie MRI. Terapię należy podtrzymywać tak, długo jak odnotowywane są korzyści z jej stosowania przy jednoczesowym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. [45, 46]

3.1.5. EFNS

W wytycznych EFNS wydanych w roku 2011 przedstawione zostały rekomendacje z zakresu leczenia doraźnego ostrych rzutów choroby.

Zgodnie z zapisem wytycznych, w przypadku wystąpienia rzutu choroby podstawową terapię I linii stanowią glikokortykosteroidy, a dokładniej metyloprednizolon podawany doustnie lub dożylnie w dawce 500 mg przez 5 kolejnych dni. Alternatywnie rozważyć można wyższą jednorazową dawkę (1000 mg) podawaną przez 3 dni, jednakże rekomendacja ta ma niższą siłę zaleceń. W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na maksymalne oceniane w badaniach dawki, rozważyć można podanie tego samego leku w dawce wyższej (do 2000 mg) przez 5 dni. [44]

Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że obecnie brak jest wystarczających dowodów na istnienie skutecznych terapii alternatywnych. Pewne grupy pacjentów z ciężkimi rzutami choroby mogą potencjalnie odnosić korzyści z plazmaferezy. [44]

3.1.6. NMSS

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

Zgodnie z brzmieniem dokumentu z roku 2008 w terapii SM rozważyć należy stosowanie: interferonów beta, octanu glatirameru, natalizumabu oraz mitoksantronu. Lekami pierwszego rzutu są interferony oraz octan glatirameru. Terapię należy zainicjować w momencie definitywnego potwierdzenia choroby. Można ją także rozważyć u pacjentów po przebytym pierwszym rzucie, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka SM. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu rekomendowaną opcją kolejnej linii jest natalizumab, który należy stosować wyłącznie w monoterapii. Stosowanie mitoksantronu należy rozważyć u pacjentów z nawracającą i pogarszającą się postacią SM lub z wtórnie postępującym SM. [56]

Zgodnie z wytycznymi terapię immunomodulującą przypisaną pacjentowi należy kontynuować bez wyraźnych ograniczeń czasowych, z wyjątkiem ewidentnego braku korzyści zdrowotnych z jej otrzymywania, wystąpienia nieakceptowalnych dla zdrowia chorego działań niepożądanych lub wprowadzenia na rynek nowych, bardziej skutecznych terapii. [56]

3.1.7. AAN

W wytycznych opracowanych przez AAN zawarte zostały zalecenia postępowania w terapii rzutów choroby oraz w terapii modyfikującej jej przebieg. Główny dokument został opublikowany w 2002 roku. Dodatkowo w 2008 roku AAN wydała odrębny dokument poświęcony stosowaniu natalizumabu. W 2003 roku wydano natomiast wytyczne dotyczące stosowania mitoksantronu w terapii SM, które następnie zostały zaktualizowane w 2010 roku.

Zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w dokumencie AAN, w terapii rzutów choroby należy stosować glikokortykosteroidy, nie określono jednak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania lub sposobu podawania. Jednocześnie stosowanie glikokortykosteroidów powinno mieć charakter krótkookresowy (nie określono jednoznacznie rekomendowanego czasu terapii). [36]

W terapii modyfikującej przebieg choroby o charakterze rzutowo-remisyjnym wytyczne AAN rekomendują stosowanie interferonów beta oraz octanu glatirameru. Zgodnie z brzmieniem wytycznych każdy pacjent, u którego potwierdzono RRSM, jest kandydatem do terapii jednym z tych leków. Wytyczne nie wskazują na preparat uprzywilejowany w wyborze leku I linii. [36]

U niektórych pacjentów stosujących interferony może dojść do produkcji przeciwciał neutralizujących działanie leku. W przypadku niepowodzenia terapii ww. lekami opcję kolejnego rzutu stanowi natalizumab. Z uwagi na ryzyko PML, terapia natalizumabem nie jest rekomendowana jako opcja I linii, z wyjątkiem pacjentów, u których zdiagnozowano agresywną, szybko postępującą formę RRSM. Leku tego nie należy łączyć z terapią interferonami. W przypadku przełączenia pacjenta na terapię natalizumabem rekomendowane jest ścisłe monitorowanie jego stanu zdrowia. [39]

Pozostałym lekom modyfikującym przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Zgodnie z aktualnym stanowiskiem AAN stosowanie mitoksantronu obarczone jest znacznym ryzykiem działań niepożądanych i zgodnie z zapisem wytycznych nie ma jednoznacznych dowodów, które mogłyby potwierdzić zadowalający stosunek korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania tego leku. [36] Wobec powyższego terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których inne dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. Jednocześnie w trakcie terapii tym lekiem należy pamiętać o rutynowym wykonywaniu testów oceniających funkcje nerek, wątroby i serca. [37] W przypadku pozostałych opcji (cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, immunoglobuliny podawane dożylnie, plazmafereza, sulfazalazyna) dowody ich skuteczności w terapii RRSM są bardzo ograniczone. [36]

3.1.8. Międzynarodowy konsensus grupy ekspertów

Międzynarodowy Konsensus Grupy Ekspertów, opracowany w 2007 i zaktualizowany w 2011 roku, powstał w celu zdefiniowania kryteriów selekcji oraz zasad dotyczących monitorowania pacjentów otrzymujących natalizumab. Wytyczne powstały w odpowiedzi na pierwsze alerty związane z ryzykiem PML wywołanym terapią tym lekiem.

Ścisły monitoring pacjentów leczonych natalizumabem prowadzony na przestrzeni kilku lat pozwolił na określenie kryteriów selekcji pacjentów oraz zdefiniowanie podstawowych zasad z zakresu bezpieczeństwa terapii natalizumabem. Rekomendacje przedstawione w dokumencie z 2011 roku zostały sformułowane na podstawie łącznej obserwacji 68 odnotowanych przypadków PML. Wnioski z niej płynące są następujące:

- ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z czasem trwania terapii (istotny wzrost po 24. miesiącu),

- zwiększone ryzyko PML obserwowano w podgrupach pacjentów leczonych wcześniej immunosupresyjnie,
- niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest obecność DNA JCV. [48]

Wszystkie powyższe czynniki należy rozważyć przed włączeniem natalizumabu do leczenia, a następnie oceniać je również w trakcie trwania terapii. Dodatkowo regularnie należy przeprowadzać diagnostykę PML. Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego uwzględnia w pierwszym kroku konsultację neurologiczną. Wystąpienie objawów mogących sugerować PML powinno stanowić podstawę do natychmiastowego przeprowadzenia MRI. Sam wynik badania obrazowego nie jest wystarczający do wykluczenia w sposób jednoznaczny obecności PML, konieczne jest więc przeprowadzenie badań molekularnych o wysokiej czułości ukierunkowanych na detekcję JCV. Potwierdzenie obecności JCV DNA w płynie mózgowordzeniowym pacjenta z niepokojącymi objawami, wystarczy do potwierdzenia choroby, jednak negatywny wynik testów, nie powinien wykluczać PML. W razie dalszego podejrzenia PML, należy powtarzać badania molekularne i obrazowe, a w razie dalszej niemożności wykluczenia PML, zalecane jest rozważenie przeprowadzenia biopsji mózgowia. W przypadku podejrzenia PML na czas potwierdzenia lub wykluczenia choroby należy całkowicie odstawić natalizumab. Pacjenci, u których wywiad kliniczny sugeruje niewielkie prawdopodobieństwo PML, mogą otrzymać kortykosteroidy; brak odpowiedzi na terapię sterydową stanowi podstawę do dalszej oceny. U pacjentów, u których wykluczono PML oraz inne infekcje oportunistyczne, można ponownie włączyć natalizumab pod regularną kontrolą lekarza. [48]

3.1.9. CADTH

Według wytycznych CADTH, jako leczenie I linii należy zastosować octan glatirameru lub interferon beta 1b, przy czym u pacjentów z RRSM nieodpowiadających na jeden z leków I linii, lub gdy jest on przeciwwskazany, należy wdrożyć leczenie drugim lekiem. W przypadku nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu lub w razie przeciwwskazań do stosowania interferonu i octanu glatirameru, rekomendowane jest zastosowanie II linii leczenia w postaci fumaranu dimetylu, fingolimodu lub natalizumabu – wybór leku powinien być uzależniony od kosztów i bezpieczeństwa terapii. Jednocześnie wytyczne CADTH nie zalecają stosowania terapii skojarzonej w RRMS. [42]

3.1.10. DGN

Wytyczne opracowane przez niemieckie towarzystwo DGN u pacjentów z RRSM o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zalecają stosowanie interferonów beta, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu oraz pegylowanego interferonu beta. Ponadto u chorych z wysoce aktywną postacią choroby rekomendowana jest terapia za pomocą natalizumabu, fingolimodu lub alemtuzumabu. Natalizumab i fingolimod mogą być stosowane zarówno u pacjentów z szybko rozwijającą się postacią choroby (populacja RES), jak i u chorych nieskutecznie leczonych

interferonem beta lub octanem glatirameru przez co najmniej rok (populacja SOT). W przypadku nieskuteczności terapii zalecane jest stosowanie terapii immunosupresyjnej za pomocą mitoksantronu lub cyklofosfamid, a w przypadku braku odpowiedzi możliwe jest zastosowanie terapii eksperymentalnej. [43]

3.1.11. Podsumowanie

W leczeniu modulującym przebieg RRMS wszystkie z odnalezionych dokumentów w pierwszej linii jednoznacznie rekomendują stosowanie interferonów beta lub octanu glatirameru, a u pacjentów z szybko postępującą postacią choroby dopuszczają stosowanie natalizumabu. Ponadto ABN i DGN zalecają w I linii leczenia stosowanie pegylowanego interferonu beta, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu. W przypadku niepowodzenia terapii I linii wytyczne wskazują w kolejnym kroku na natalizumab lub fingolimod, a ABN i DGN zalecają także stosowanie alemtuzumabu. NICE zaleca rozważenie stosowania alemtuzumabu, jako jednej z opcji leczenia u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRSM. Leki o działaniu immunosupresyjnym (mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid) zalecane są dopiero po niepowodzeniu terapii II linii. U pacjentów z aktywną postacią RRMS można rozważyć również zastosowanie fumaranu dimetylu i teryflunomidu, aczkolwiek żaden z nich nie jest rekomendowany w populacji RES, ani w populacji pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby.

Wytyczne podkreślają, że w przypadku stosowania natalizumabu pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia PML, a w przypadku potwierdzenia rozpoznania wytyczne zalecają przerwanie terapii. Obecność przeciwciał anti-JCV nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii za pomocą natalizumabu, aczkolwiek ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML pacjentów tych należy uważnie monitorować pod kątem wystąpienia objawów wskazujących na PML.

W żadnym z dokumentów nie określono maksymalnego czasu stosowania terapii immunomodulującej, w tym również natalizumabem. Wskazano jednocześnie, że przerwanie lub modyfikacja leczenia powinny nastąpić w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub gdy leczenie przestało przynosić zadowalające efekty terapeutyczne.

Podsumowując, w ramach analizy problemu decyzyjnego, jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania:

- w I linii RRSM – interferony beta i octan glatirameru, będące jednocześnie alternatywą dla natalizumabu w subpopulacji z ciężką, szybko postępującą postacią choroby,
- w II linii leczenia (populacja SOT) – fingolimod.

W tabeli poniżej przedstawiono leki zalecane przez poszczególne agencje i towarzystwa naukowe w terapii RRSM (Tabela 7).

Tabela 7.
Zalecenia dotyczące terapii immunomodulującej w RRSM

Substancja/towarzystwo	PTN	NICE	ABN	EMSP	NMSS	AAN	CADTH	DGN
interferon beta	√	√ ^a	√	√	√	√	√	√
pegylowany interfeferon beta			√					√
octan glatirameru	√	√ ^a	√	√	√	√	√	√
natalizumab	√	√	√	√	√	√	√	√
fingolimod	√	√	√				√	√
alemtuzumab		√	√					√
fumaran dimetylu		√	√				√	√
teryflunomid		√	√					√
cyklofosfamid				√				√
mitoksantron	√			√	√	√ ^b		√

√ – substancja zalecana w leczeniu SM.

a) Rekomendacja NICE negatywna, interwencje dostępne dla pacjentów w oparciu o plan dzielenia ryzyka.

b) Brak jednoznacznych dowodów na zadowalający stosunek korzyści do ryzyka.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

4.1. Natalizumab (Tysabri®)

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA23). [23]

Mechanizm działania: natalizumab jest monoklonalnym, rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem IgG4κ skierowanym przeciwko podjednostce integryn α_4 : $\alpha_4\beta_1$ oraz $\alpha_4\beta_7$. Wiązanie natalizumabu z podjednostką α_4 powoduje zablokowanie molekuł adhezyjnych obecnych na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii) i tym samym wstrzymanie interakcji pomiędzy cząstkami VCAM-a a osteopontyną i fibronektyną. Wynikiem tej kaskady zdarzeń jest zahamowanie migracji pobudzonych leukocytów przez śródbłonek naczyniowy do tkanek, co w przypadku SM jest równoznaczne z ograniczeniem migracji aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Konsekwencją jest ograniczenie procesów zapalnych w tkance, ograniczenie rekrutacji nowych leukocytów i spowolnienie przebiegu procesu chorobowego. [23]

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

- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmienionym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku. [23]
- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [23]

W Stanach Zjednoczonych Ameryki natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. [57]

Dawkowanie i schemat leczenia: natalizumab dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa, podawana w formie około 1-godzinnych infuzji dożylnych wynosi 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. Leczenie natalizumabem należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim odstępem do MRI. [23]

Kontynuację terapii powyżej 2 lat można rozważyć w przypadku dokonania ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Nie zaleca się stosowania natalizumabu u pacjentów powyżej 65 r. ż. z powodu braku danych odnośnie tej populacji. [23]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, PML, zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym w wyniku upośledzenia odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną wcześniejszą terapią), leczenie skojarzone z interferonem beta lub octanem glatirameru, potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), wiek poniżej 18 r. ż. [23]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8). [23]

Tabela 8.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania natalizumabu [23]

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	ból i zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, zakażenie dróg moczowych, dreszcze, gorączka, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	nadwrażliwość, PML

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Stosowanie produktu Tysabri wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego wirusem JC, prowadzącego do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu pacjenta. Pacjentów stosujących natalizumab należy stale monitorować pod kątem możliwych objawów PML. W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia produktem Tysabri pomocne jest badanie (test ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV, które może dostarczyć wspierających informacji. Przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, które będzie służyło jako obraz odniesienia. Powtórzenie badania w celu aktualizacji wyników, zalecane jest co roku. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie natalizumabu do czasu wykluczenia PML. Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie produktu leczniczego Tysabri należy przerwać na stałe. [23]

Po odstawieniu lub usunięciu produktu Tysabri z ustroju (np. przez wymianę osocza), u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem Tysabri występuje zespół IRIS (zapalny zespół

rekonstytucji immunologicznej). Uważa się, że jest on wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może skutkować poważnymi powikłaniami neurologicznymi oraz zgonem. Z tego powodu, konieczna jest obserwacja zespołu IRIS, który wystąpił w ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u pacjentów z PML leczonych natalizumabem oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML. [23]

W przypadku podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie natalizumabu do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Gdy dojdzie do rozwoju zakażenia oportunistycznego, terapię preparatem Tysabri musi zostać przerwana na stałe. [23]

Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje systemowe występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu działaniu produktu Tysabri po początkowym krótkotrwałym podawaniu (1 lub 2 infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (3 miesiące lub więcej). Reakcje nadwrażliwości mogą jednak wystąpić podczas każdej infuzji, dlatego należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i 1 godz. po jej zakończeniu, a gdy zaobserwuje się niepokojące objawy podmiotowe lub przedmiotowe należy przerwać podawanie produktu Tysabri i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, leczenie produktem Tysabri musi zostać przerwane na stałe. [23]

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji, należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po 6 tygodniach, leczenie należy przerwać ze względu na znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Tysabri i zwiększoną częstość występowania reakcji nadwrażliwości. [23]

Pacjentów należy także odpowiednio monitorować pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruować o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu Tysabri. [23]

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że lek ten utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. Zatem należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. [23]

Stosowanie produktu Tysabri w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi jest przeciwwskazane. [23]

Status rejestracyjny: Tysabri został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004 roku, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii, obrót Tysabri został wstrzymany w

lutym 2005 roku. [58] Natalizumab ponownie dopuszczono do obrotu 5 czerwca 2006 roku, przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji – może być stosowany wyłącznie w ramach programu minimalizacji ryzyka powikłań TOUCH Prescribing Program. [59]. Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Ltd. przez Komisję Europejską dnia 27 czerwca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2011. [23]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Tysabri jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. [60]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Tysabri (Biogen Idec Ltd.). [61]

4.2. Fingolimod (Gilenya®)

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA27). [24]

Mechanizm działania: Fingolimod to modulator receptora fosforanu sfingozyny 1, podawany w postaci proleku. Kinaza sfingozynowa metabolizuje go do jego czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu, który ma zdolność przenikania przez barierę krew-mózg. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów fosforanu sfingozyny 1 na limfocytach, fingolimod w postaci aktywnej blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją. W jej wyniku zmniejsza się ilość chorobotwórczych limfocytów przenikających do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcję z receptorami fosforanu sfingozyny 1 na komórkach nerwowych. [24]

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

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia minimum jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem;

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. [24]

Schemat i dawkowanie: zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [24]

Leczenie fingolimodem należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [24]

Przeciwwskazania: zespół niedoboru odporności, zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością), ciężkie zakażenia aktywne i przewlekłe, rozpoznane czynne choroby nowotworowe (z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym skóry), ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [24]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9). [24]

Tabela 9.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania fingolimodu [24]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, GGT, AST)
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi.
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	zapalenie płuc, obniżenie nastroju, obrzęk płamki,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Wszystkich pacjentów należy obserwować przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej

bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc >470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni) [24]

Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych. Natomiast rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi VZV (ang. *varicella zoster virus*) zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya. [24]

U pacjentów leczonych Gilenya w razie wystąpienia objawów zakażenia należy stosować zarówno skuteczne metody diagnozowania jak i odpowiednie strategie terapeutyczne. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy rozważyć wstrzymanie leczenia, a przed jego wznowieniem należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. [24]

Stosowanie fingolimodu może również powodować zmiany w poziomie enzymów wątrobowych. [24]

Z uwagi na obserwowane przypadki występowania obrzęku plamki żółtej zaleca się, aby ciągu 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wykonać badanie okulistyczne. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie plamki. [24]

U pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu, z powodu zależnego od dawki zmniejszenia pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla. [24]

W trakcie terapii fingolimodem zgłaszano także rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). W przypadku podejrzenia PRES, terapię Gilenya również należy przerwać. [24]

Należy zachować szczególną ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem z silnymi lekami indukcyjnymi CYP450. [24]

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby fingolimod został usunięty z organizmu. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. [24]

Status rejestracyjny: fingolimod został zarejestrowany przez FDA 21 września 2010 roku. [62] W Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 17 marca 2011 roku. [24]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Gilenya jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. [60]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Gilenya (Novartis Europharm Ltd.). [61]

4.3. Interferony beta

4.3.1. Interferony beta 1a (Avonex®, Rebif®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07). [63, 64]

Mechanizm działania: działanie interferonu beta 1a oparte jest na interakcji z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'/5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. [64] Zgodnie z ChPL dla preparatu Rebif, jego dokładny mechanizm działania w SM jest nadal badany. [63]

Wskazania do stosowania:

Produkt Avonex jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; Avonex spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów;
- pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek 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 rozsianego. [64]

Produkt AVONEX należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM. [64]

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu

- postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.
- Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów. [63]

Dawkowanie i schemat leczenia:

- Preparat Avonex stosuje się w dawce 30 µg raz w tygodniu w postaci iniekcji domięśniowych, za każdym razem zmieniając miejsce wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. [64]
- Preparat Rebif podaje się w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, mniejsze dawki (22 µg) zalecane są pacjentom, którzy nie tolerują większej dawki; w celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać je stopniowo do dawki docelowej. [63]

Leczenie interferonami beta 1a należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [63, 64]

Ze względu na brak badań obu preparatów nie należy stosować preparatu Avonex u dzieci poniżej 12. roku życia, a Rebif u dzieci poniżej 2 roku życia. Ponadto zaleca się podanie przeciwwgorączkowego leku przeciwbólowego 24 godziny przed i po podaniem interferonu beta 1a. [63, 64]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta), ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze, ciąża. [63, 64]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). [63, 64]

Tabela 10.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonów beta 1a [63, 64]

Częstość	Działania niepożądane	
	Avonex® ^a	Rebif®
Bardzo często (≥1/10)	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się, ból głowy	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz
Często (≥1/100 do <1/10)	spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, ból karku, kończyn, pleców, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, sztywność mięśni, nagle zaczerwienienie, ból, rumień lub siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność, zmniejszenie liczby limfocytów, depresja, bezsenność, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	depresja, bezsenność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, bóle mięśni i stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze, zmęczenie, znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	zmniejszenie liczby płytek krwi, łysienie, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy, zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki, drgawki, zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki, incydenty zakrzepowo-zatorowe, duszność,

Częstość	Działania niepożądane	
	Avonex® ^a	Rebif®
		pokrzywka, martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia, zwiększona potliwość,

a) Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku produktu leczniczego Avonex jest wyrażona w pacjentolatach

Status rejestracyjny: Interferon beta 1a pod nazwą Avonex został zarejestrowany przez FDA 17 maja 1996 roku, a pod nazwą Rebif 7 marca 2002 roku. [65, 66] Na terenie Unii Europejskiej Rebif został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Serono Europe Limited 4 maja 1998 r. Pozwolenie zostało ostatnio przedłużone 4 maja 2008 r. [63] Produkt leczniczy Avonex został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Limited 13 marca 1997 roku. Pozwolenie zostało ostatnio przedłużone 13 marca 2007 r. [64]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie interferony beta są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [60]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Avonex (Biogen Idec Ltd.), Rebif (Merck Serono Europe Ltd.). [61]

4.3.2. Interferon beta 1b (Betaferon®; Extavia®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB08). [67, 68]

Mechanizm działania: Podobnie jak w poprzednich przypadkach, mechanizm działania interferonu beta 1b w SM nie został dokładnie wyjaśniony. Na drodze oddziaływań z receptorami powierzchniowymi komórek układu immunologicznego powoduje on ekspresję odpowiednich genów uczestniczących w produkcji mediatorów odpowiedzi na leczenie, a więc markerów odpowiedzi biologicznej. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. [67, 68]

Wskazania do stosowania: Interferon beta 1b (Betaferon; Extavia) jest wskazany u pacjentów z:

- ustępująco-nawracającą postacią SM, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnienia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- wtórnie postępującą postacią SM w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. [67, 68]

Na terenie USA dostępny jest preparat zawierający interferon beta-1b (Betaseron), który został jedynie zarejestrowany w terapii RRSM. [69]

Schemat i dawkowanie: u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r. ż. dawka docelowa wynosi 250 µg (0,25 mg). Lek stosuje się podskórnie, co drugi dzień. Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek 62,5 µg, a następnie stopniowe ich zwiększanie do 250 µg. Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12 roku życia ze względu na brak formalnych badań klinicznych. Ponadto leczenie interferonami beta 1b należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. [67, 68]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzka albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby, ciąża. [67, 68]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). [67, 68]

Tabela 11.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonu beta 1b [67, 68]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	bóle stawów
Często (≥1/100 do <1/10)	Niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie, krwotok miesięczkowy,
Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)	Małopłytkowość, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, próby samobójcze, niestabilność emocjonalna, drgawki, zwiększenie aktywności gamma glutamilo-transferazy, zapalenie wątroby, zmiany zabarwienia skóry, zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych

Status rejestracyjny: Interferon beta 1b pod nazwą Betaseron został zarejestrowany przez FDA 23 lipca 1993 roku, a pod nazwą Extavia 14 sierpnia 2009 roku. [70, 71] Produkt leczniczy Betaferon został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 30 listopada 1995 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 31 stycznia 2006 r. [67] Produkt leczniczy Extavia został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 20 maja 2008 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 20 maja 2013 roku. [68]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie interferony beta są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [60]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Betaferon (Bayer Pharma AG), Extavia (Novartis Europharm Ltd.). [61]

4.4. Octan glatirameru (Copaxone®)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne cytokiny i produkty immunomodulujące (kod ATC: L03AX13). [72]

Mechanizm działania: mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów z SM nie został do końca poznany. Uważa się, że działa on poprzez modyfikację procesów odpowiedzi immunologicznej uznawanych za odpowiedzialne za rozwój choroby. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz metodami *in vitro* wynika, że po podaniu octanu glatirameru specyficzne przeciw niemu limfocyty T ulegają aktywacji na obwodzie. Ze względu na opisywane własności istnieje obawa, że lek ten może wpływać na naturalne reakcje obronne organizmu. [72]

Wskazania do stosowania: Produkt Copaxone jest wskazany:

- do zmniejszania 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. Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą;
- w leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia jawnej postaci SM. [72]

Schemat i dawkowanie: u osób dorosłych zaleca się podawanie octanu glatirameru dawce 20 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Copaxone jest podawany podskórnie i wykonywany samodzielnie przez przeszkolonego uprzednio pacjenta. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia (brzuch, ramiona, biodra lub uda). Decyzje o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie. [72]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; ciąża. [72]

Działania niepożądane: Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [72]

Tabela 12.
Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania octanu glatirameru [72]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenie, grypa, niepokój, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból
Często (>1/100, <1/10)	Zapalenie oskrzeli, żołądka i jelit, opryszczka <i>H. Simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień około zębowy, kandydoza pochwy, łagodny nowotwór skóry, nowotwór, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość, anoreksja, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, podwójne widzenie, zaburzenia oczu, ucha, kołatanie serca, częstoskurcz, kaszel, sezonowy nieżyt nosa, zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przelknięciem, nietrzymanie kału, wymioty, nieprawidłowe testy

Częstość	Działania niepożądane
	czynnościowe wątroby, wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka, ból szyi, nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu, dreszcze, obrzęk twarzy, atrofia w miejscu wstrzyknięcia, reakcje miejscowe, obrzęk obwodowy, obrzęk, gorączka
Niezbyt często (>1000, <1/100)	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyraczność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek, rak skóry, leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów, powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy, nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hyperlipidemia, zwiększone stężenie sodu we krwi, zmniejszenie stężenie ferrytyny w surowicy krwi, dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze, zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności, ruchowej, drgawki, kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowomięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia, zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia, skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa, żyłaki, bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia, zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego, kamica żółciowa, powiększenie wątroby, obrzęk naczyńworuchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry, zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów, krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenie dróg moczowych, nieprawidłowość moczu, poronienie, obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenie jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy, torbiel objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej, zespół poszczepienny

Status rejestracyjny: Octan glatirameru, pod nazwą Copaxone, został zarejestrowany przez FDA 20 grudnia 1996 roku. [73] Produkt leczniczy Copaxone został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Limited 12 grudnia 2006 roku. [72]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie octan glatirameru jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego. [60]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Copaxone (Teva Pharmaceuticals Ltd.). [61]

5. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

5.1. Cel i metodyka

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu RRSM, w szczególności u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. Poszukiwano również danych naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa długookresowego (≥ 5 lat) leczenia za pomocą natalizumabu oraz fingolimodu u pacjentów z RRMS.

Na etapie wstępnej analizy klinicznej poszukiwano najlepszych dostępnych dla danej opcji terapeutycznej dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia, które przedstawia Tabela 13. W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). Danych poszukiwano w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, Cochrane Library, CRD) oraz poprzez analizę referencji wytycznych wydanych przez towarzystwa naukowe zajmujące się stwardnieniem rozsianym.

Tabela 13.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

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

5.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Przeszukanie baz informacji medycznej pozwoliło na identyfikację wiarygodnych opracowań wtórnych tj. uznanych za najpełniejsze pod względem zawartości danych oraz najbardziej aktualne spośród innych dostępnych doniesień, dla każdej z ocenianych interwencji. Łącznie do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano 6 przeglądów systematycznych. Najważniejsze informacje z zakresu metodyki odnalezionych opracowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14). Nie zidentyfikowano wiarygodnych opracowań wtórnych ukierunkowanych na ocenę skuteczności ocenianych interwencji w populacji pacjentów JCV (+), jak również dotyczących długookresowego leczenia.

Tabela 14.
Wyniki wyszukiwania w ramach wstępnej analizy klinicznej

Autor i rok	Obszar analizy	Typ publikacji	Przeszukane bazy (data przeszukania)
Pucci 2011 [75] (Cochrane Systematic Review)	NAT w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (styczeń 2010)
Rice 2009 [76] (Cochrane Systematic Review)	IFNB w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (sierpień 2007)
La Mantia 2014 [77] (Cochrane Systematic Review)	GA, IFNB w terapii RRSM	PS badań RCT	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, CT registries, WHO ICTRG (październik 2013)
La Mantia 2010 [78] (Cochrane Systematic Review)	GA w terapii SM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (marzec 2009)
Asaria 2011 [79] (NIHR HTA)	FNG w terapii RRSM	PS badań RCT	MEDLINE, CENTRAL, EMBASE (kwiecień 2010)
Nikfar 2010 [80] (Asian Network for Scientific Information)	Porównanie efektywności poszczególnych IFNB	PS badań RCT oraz nRCT	CENTRAL, MEDLINE, Scopus (lipiec 2009)

5.2.1. Natalizumab

Wstępną analizę efektywności klinicznej natalizumabu w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2011 (Pucci 2011; Tabela 14). [75]

Charakterystyka badań klinicznych

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

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

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

a zatem oceniały natalizumab w **II linii terapii**. Łącznie w badaniach udział wzięło 2223 pacjentów, przy czym na liczebność tą składały się przede wszystkim populacje badań AFFIRM (N = 942) oraz SENTINEL (N = 1196). We wszystkich pracach natalizumab stosowano w dawce 300 mg raz na 4 tyg. Okres interwencji wynosił 2 lata w badaniach AFFIRM oraz SENTINEL, natomiast w badaniu GLANCE był krótszy (6 mies.).

Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu charakterystyki badań włączonych do przeglądu Pucci 2011 zestawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną NAT względem PLC w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
AFFIRM [81] RCT, DB, PG faza III	NAT vs PLC (116 tyg.)	RRSM wcześniej nieleczona (N = 942)	I-rzędowe PK: Po roku: roczny wskaźnik rzutów Po 2 latach: ocena długotrwałej niesprawności wg EDSS
SENTINEL [82] RCT, DB, PG faza III	NAT + IFNB vs IFNB + PLC (116 tyg.)	RRSM po niepowodzeniu IFNB (N = 1196)	II-rzędowe PK: odsetek pacjentów wolnych od rzutów, wyniki badań MRI, częstość rzutów po 2 latach
GLANCE [83] RCT, DB, PG faza II	NAT + GA vs GA + PLC (24 tyg.)	RRSM po niepowodzeniu GA (N = 110)	Nowe aktywne zmiany w obrazie MRI; bezpieczeństwo

Najważniejsze wyniki wstępnej analizy klinicznej

Dane dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności terapii raportowano w dwóch pracach (AFFIRM [81] oraz SENTINEL [82]).

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

- redukuje ryzyko wystąpienia rzutu choroby,
- redukuje ryzyko progresji niesprawności,
- poprawia jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 (Tabela 16).

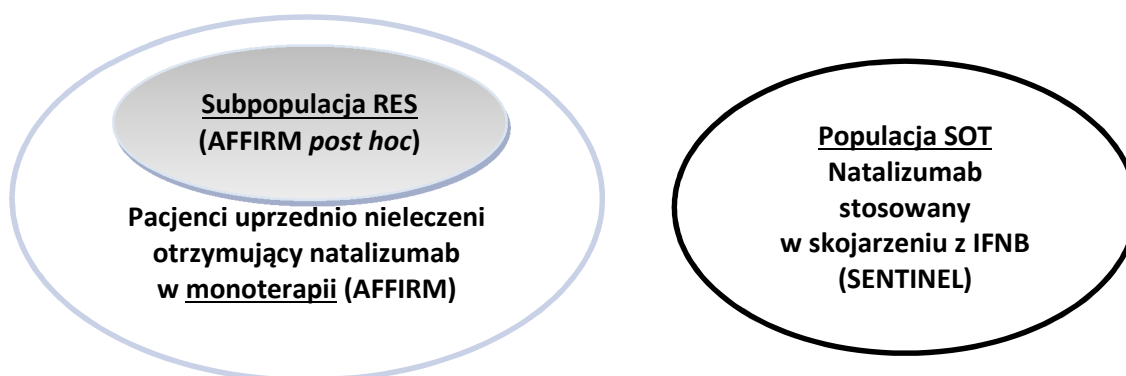
Jednocześnie nie zaobserwowano znamiennego statystycznie wpływu NAT na częstość zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w odniesieniu do działań o charakterze ciężkim (Tabela 16). Podano natomiast informację o przedwczesnym zakończeniu badania SENTINEL z powodu dwóch przypadków PML jakie wystąpiły po podaniu NAT + IFNB. W dyskusji autorzy przeglądu cytują doniesienia o kolejnych przypadkach PML indukowanego terapią NAT i zwracają uwagę na fakt, że krótki horyzont badań RCT nie dostarcza wyczerpujących danych w zakresie ryzyka tego powikłania. Wskazano ponadto, że obecnie trwają obowiązkowe rejestry (TOP, TOUCH i TYGRIS) monitorujące skuteczność oraz przede wszystkim bezpieczeństwo pacjentów leczonych natalizumabem, umożliwiające odnotowanie każdego nowego przypadku PML.

Tabela 16.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez okres 2 lat

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

Z uwagi na doniesienia o incydentach PML w badaniu z terapią skojarzoną (SENTINEL), natalizumab został dopuszczony do obrotu jedynie w monoterapii, a zatem w schemacie ocenianym w badaniu AFFIRM, które tym samym stanowi główne badanie rejestracyjne. Stosowanie natalizumabu zostało jednocześnie ograniczone do dwóch subpopulacji RRSM o wysokiej aktywności: populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię interferonami, tj. w II linii leczenia (populacja SOT), oraz populacji wcześniej nieleczonej, z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRSM (populacja RES). Oznacza to, że populacja badania AFFIRM, która obejmowała nieleczonych pacjentów z RRSM, tylko częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi przez EMA podstawę do rejestracji natalizumabu w monoterapii w tych subpopulacjach stanowiły w przypadku populacji SOT dane pośrednie z badania SENTINEL (pacjenci po niepowodzeniu IFNB), a w przypadku populacji RES wyniki analizy *post hoc* dla podgrupy RES z badania AFFIRM (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Populacje i schemat stosowania natalizumabu w badaniach, na podstawie których lek ten został dopuszczony do obrotu



Dane odnośnie skuteczności natalizumabu w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV pochodzą z badania AFFIRM dla 2-letniego horyzontu czasowego. Wyniki analizy w podgrupach przeprowadzonej dla najważniejszych punktów końcowych wskazują, iż skuteczność natalizumabu w obu podgrupach jest porównywalna (Tabela 17). Brak istotnej statystycznie interakcji między grupami oznacza, iż wielkość efektu obserwowana w populacji ogólnej odnosi się również do wskazanych subpopulacji.

Tabela 17.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez okres 2 lat w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Podgrupa	NAT	PLC	Wynik Parametr [95% CI]	p dla interakcji
Roczny wskaźnik rzutów choroby	JCV (+)	0,22	0,86	0,25 [0,16; 0,39]	0,957
	JCV (-)	0,16	0,64	0,25 [0,15; 0,41]	
Wskaźnik rzutów choroby (odsetek zdarzeń)	JCV (+)	38/153	40/60	HR = 0,29 [0,19; 0,45]	0,629
	JCV (-)	32/141	34/63	HR = 0,35 [0,22; 0,57]	
Progresja niesprawności (12 tyg.)	JCV (+)	20/153	16/60	HR = 0,47 [0,24; 0,90]	0,858
	JCV (-)	24/141	23/63	HR = 0,41 [0,23; 0,73]	
Progresja niesprawności (24 tyg.)	JCV (+)	12/153	15/60	HR = 0,29 [0,13; 0,61]	0,671
	JCV (-)	17/141	19/63	HR = 0,35 [0,18; 0,67]	

5.2.2. Interferony beta

Wstępną analizę efektywności klinicznej interferonów beta w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2009 (Rice 2009; Tabela 14) oraz w roku 2014 (La Mantia 2014; Tabela 14). [76, 77]

Charakterystyka badań

Do przeglądu Rice 2009 zakwalifikowano osiem randomizowanych prób klinicznych. We wszystkich efektywność kliniczną interferonów porównywano z **placebo**. W trzech pracach oceniano interwencje niezgodne z kryteriami wstępnej analizy klinicznej (interferon alfa oraz forma doustna interferonu beta), wobec czego nie uwzględniano ich w dalszej części dokumentu. Nie uwzględniono również grup osób z badania IFNB MS, w których porównywano inne niż zawarte w kryteriach dawki IFNB z PLC. Przegląd systematyczny La Mantia 2014 został ukierunkowany na ocenę interferonu beta w porównaniu z **octanem glatirameru**. W przeglądzie tym kryteria kwalifikacji spełniło 5 randomizowanych badań klinicznych. Spośród nich, dwa (BECOME, BEYOND) porównywały skuteczność GA i IFNB-1b, a trzy (Calabrese 2012, CombiRX, REGARD) porównywały GA i IFNB-1a. Z analizy wykluczono badania dotyczące schematów niestosowanych w praktyce klinicznej, tzn. w których podawano wysokie dawki IFNB-1b (500µg) lub oceniano IFNB w skojarzeniu z GA.

Łącznie do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano dziesięć badań RCT (Tabela 18).

Populację docelową we wszystkich pracach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W jednym badaniu porównującym IFNB vs GA (BECOME) poza chorymi z potwierdzonym RRSM uczestniczyli również pacjenci z klinicznie izolowanym syndromem (CIS) sugerującym obecność stwardnienia rozsianego. W żadnym badaniu protokołów nie dopuszczał wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby, a zatem skuteczność interferonów oceniano wyłącznie w **I linii leczenia**. Łącznie w badaniach dla porównania z placebo uczestniczyło 1432 pacjentów, natomiast w badaniach dla porównania z GA 3747 chorych. We wszystkich pracach interferony stosowano w monoterapii, w czterech badaniach oceniano IFNB-1b (Betaferon), w pozostałych IFNB-1a (Avonex lub Rebif). W badaniach porównujących IFNB vs GA rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, z wyjątkiem badania CombiRX, które tak jak wszystkie badania dla porównania z PLC, było podwójnie zaślepienie. Schematy dawkowania we wszystkich pracach były zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi danego produktu leczniczego, z wyjątkiem badania OWIMS, w którym IFNB-1a (Rebif) podawano raz w tygodniu. Okres interwencji wahał się od 24 tyg. do 3,5 roku (Tabela 18).

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

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
IFNB MS [84] RCT, DB, PG	IFNB-1b (Betaferon) vs PLC 2 lata	RRSM (N = 247) brak wcześniejszej terapii	
Knobler 1993 [85] RCT, DB, CO	IFNB-1b (Betaferon) vs PLC 3 lata ^{a)}	RRSM (N = 31) brak wcześniejszej terapii	
MSCRG [86] RCT, DB, PG	IFNB-1a (Avonex) vs PLC 104 tyg.	RRSM (N = 301) brak wcześniejszej terapii	
OWIMS [87] RCT, DB, PG	IFNB-1a (Rebif) vs PLC 24 tyg.	RRSM (N = 293) brak wcześniejszej terapii	
PRISMS [88] RCT, DB, PG	IFNB-1a (Rebif) vs PLC 2 lata	RRSM (N = 560) brak wcześniejszej terapii	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość rzutów choroby • Mediana czasu do rzutu • Odsetek pacjentów z progresją choroby • Czas do progresji • Sprawność wg EDSS
BEYOND [89] RCT, OL, PG	IFNB-1b (Betaferon) vs GA ^{b)} 2-3,5 lat	RRSM (N = 2244) brak wcześniejszej terapii	
REGARD [90] RCT, OL, PG	IFNB-1a (Rebif) vs GA 2 lata	RRSM (N = 764) brak wcześniejszej terapii	
BECOME [91–93] RCT, OL, PG	IFNB-1b (Betaferon) vs GA 2 lata	RRSM lub CIS ^{c)} (N = 75) brak wcześniejszej terapii	
Calabrese 2012 [94] RCT, OL, PG	IFNB-1a (Rebif, Avonex) vs GA 2 lata	RRSM (N = 165) brak wcześniejszej terapii	
CombiRX [95, 96] RCT, DB, PG	IFNB-1a (Avonex) vs GA 3 lata	RRSM (N = 499) brak wcześniejszej terapii	

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

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

c) Pacjenci z CIS stanowili 29% całkowitej populacji.

Najważniejsze wyniki wstępnej analizy klinicznej

Wyniki przeglądu systematycznego La Mantia 2014 wskazują, że w 2-letnim horyzoncie czasowym interferony beta i octan glatirameru stosowane w dawkach zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym cechują się zbliżoną skutecznością w odniesieniu do:

- rocznego wskaźnika rzutów choroby,
- redukcji ryzyka zaostrzenia choroby,
- pogorszenia sprawności wg EDSS (Tabela 19).

W 3-letnim okresie interwencji wykazano, iż octan glatirameru przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji rocznej częstości rzutów w porównaniu z interferonem beta (Tabela 19).

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, był zbliżony w obu grupach.

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

- redukcji ryzyka zaostrzenia choroby,
- redukcji ryzyka progresji niesprawności,
- poprawy sprawności pacjenta ocenianej wg EDSS (Tabela 20).

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

Tabela 19.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania IFNB vs GA w terapii RRSM (La Mantia 2014)

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Okres interwencji	Liczba badań (N)	IFNB	GA	Wynik RR/MD [95%CI]
Roczny wskaźnik rzutów (ARR^a)	2 lata	4 RCT (bd)	bd	bd	RR = 1,06 [0,95; 1,18] ^b
	3 lata	1 RCT (bd)	bd	bd	RR = 1,40 [1,13; 1,74] ^b
Rzut choroby (odsetek zdarzeń)	2 lata	3 RCT (2184)	500/1319	312/865	RR = 1,04 [0,87; 1,24]
	3 lata	1 RCT (509)	65/250	53/259	RR = 1,27 [0,92; 1,75]
Pogorszenie sprawności wg EDSS (odsetek zdarzeń)	2 lata	3 RCT (2169)	232/1308	125/861	RR = 1,11 [0,91; 1,35]
	3 lata	1 RCT (487)	52/241	61/246	RR = 0,87 [0,63; 1,20]
Utrata z badania ze względu na wystąpienie AE (liczba uczestników)	bd	4 (2685)	52/1564	48/1121	RR = 0,95 [0,64; 1,40]
Utrata z badania ze względu na wystąpienie SAE (liczba uczestników)	bd	3 (2610)	35/1528	35/1082	RR = 0,99 [0,63; 1,56]

a) ARR – odsetek rzutów w ujęciu rocznym.

b) Rate ratio.

Tabela 20.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM (Rice 2009)

Punkt końcowy (sposób raportowania)	Liczba badań (N)	IFNB	PLC	Wynik Parametr [95% CI]
Rzut choroby (odsetek zdarzeń)	3 RCT (919)	257/466	315/453	RR = 0,80 [0,73; 0,88]
Progresja choroby (odsetek zdarzeń)	3 RCT (919)	92/466	131/463	RR = 0,69 [0,55; 0,87]
Ocena sprawności wg EDSS (średnia zmiana)	2 RCT (618)	bd	bd	MD = -0,25 [-0,46; -0,05]

5.2.3. Octan glatirameru

Wstępną analizę efektywności klinicznej octanu glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny opublikowany przez Cochrane Collaboration w roku 2010 (La Mantia 2010; Tabela 14). [78]

Charakterystyka badań klinicznych

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

W pozostałych trzech pracach (Bornstein 1987, Comi 2001 oraz Johnston 1995) populację docelową stanowili dorośli pacjenci z RRSM. Łącznie w badaniach udział wzięło 540 pacjentów. We wszystkich skuteczność GA oceniano wyłącznie w **I linii leczenia**. We wszystkich próbach GA podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (20 mg/dobę). Rodzaj otrzymywanej interwencji (GA lub PLC) podlegał podwójnemu zaślepieniu we wszystkich próbach. Okres interwencji wynosił od 9–24 miesiące (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną GA względem PLC w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
Bornstein 1987 [97] RCT, DB, PG	GA vs PLC 24 mies.	RRSM (N = 50) wcześniej nieleczeni	Odsetek pacjentów bez rzutów choroby, częstość rzutów, zmiana wynik EDSS, czas do progresji średnia liczba rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby
Johnson 1995 [98] RCT, DB, PG	GA vs PLC 24 mies.	RRSM (N = 251) wcześniej nieleczeni	
Comi 2001 [99] RCT, DB, PG	GA vs PLC 9 mies.	RRSM (N = 239) wcześniej nieleczeni	Zmiany widoczne w obrazie MRI

Najważniejsze wyniki

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

- poprawy sprawności pacjenta mierzonej wg EDSS,
- redukcji średniej liczby rzutów choroby (Tabela 22).

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

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

Tabela 22.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności octanu glatirameru stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata

Punkt końcowy	Liczba badań (N)	GA	PLC	Parametr [95%CI]
Odsetek pacjentów z progresją niesprawności	2 RCT (299)	32/150	42/149	RR = 0,75 [0,51; 1,12]
Średnia zmiana sprawności wg EDSS	2 RCT (301)	x	x	MD = -0,33 [-0,58; -0,08]
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby	2 RCT (299)	84/144	65/143	RR = 1,39 [0,99; 1,94]
Średnia liczba rzutów choroby	2 RCT (298)	x	x	MD = -0,51 [-0,81; -0,22]

5.2.4. Fingolimod

Wstępną analizę efektywności klinicznej fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny przygotowany przez brytyjską agencję HTA, przeprowadzającą analizę weryfikacyjną leku (Asaria 2011; Tabela 14). [79]

Charakterystyka badań klinicznych

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

Populację docelową w obu badaniach stanowili dorośli pacjenci z RRSM. W obu pracach protokoły dopuszczały kwalifikowanie pacjentów uprzednio leczonych terapią modyfikującą przebieg choroby. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej leczenie wynosił 50–60%, co oznacza, że w badaniach tych uczestniczyli chorzy leczeni zarówno w **I**, jak również w **II linii terapii**. Łącznie w obu badaniach udział wzięło 2564 chorych z RRSM. W obu badaniach ocenie poddano dwie dawki fingolimodu stosowanego w monoterapii 0,5 mg oraz 1,25 mg. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dawkę dopuszczoną do obrotu stanowi FNG 0,5 mg. W badaniu porównującym FNG z IFNB pacjenci z grupy

kontrolnej otrzymywali preparat Avonex w dawce 30 µg/tydz. (dawka rejestracyjna). Okres interwencji wynosił 24 mies. dla porównania z placebo oraz 12 mies. dla porównania z IFNB-1a.

Tabela 23.
Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną FNG względem PLC oraz IFNB w terapii RRSM

Badanie	Porównanie (okres interwencji)	Populacja	Punkty końcowe
FREEDOMS [100]	FNG 0,5 vs FNF 1,25 vs PLC (24 mies.)	RRSM (N = 1272) ok. 60% wcześniej leczonych	I-rzędowy PK: roczna częstość rzutów choroby (ARR)
TRANSFORMS [101]	FNG 0,5 vs FNF 1,25 vs IFNB (12 mies.)	RRSM (N = 1292) ok. 50% wcześniej leczonych	II-rzędowe PK: ocena progresji choroby, wyniki badań MRI

Najważniejsze wyniki wstępnej analizy efektywności klinicznej

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

- redukcji rocznej częstości rzutów choroby w porównaniu z placebo oraz interferonem,
- wzrostu odetka pacjentów wolnych od progresji niesprawności w porównania z placebo (Tabela 24).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, których istotną statystycznie przewagę w grupie FNG raportowano zarówno w porównaniu z PLC, jak i w porównaniu z IFNB, należą objawy grypopodobne oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. W przeglądzie nie raportowano odsetka pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane (Tabela 24).

Tabela 24.
Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności fingolimodu stosowanego w terapii RRSM

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

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

5.2.5. Porównanie efektywności klinicznej poszczególnych interferonów

Porównawczą ocenę skuteczności dostępnych na rynku trzech preparatów IFNB zarejestrowanych w terapii RRSM przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny Nikfar 2010 [80] oraz badania pierwotne (Mazdeh 2010) opublikowane po dacie ostatniego przeszukania w przeglądzie (Tabela 14).

Przegląd ukierunkowany został na identyfikację danych pochodzących zarówno z randomizowanych prób klinicznych, jak również z obserwacji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Łącznie do przeglądu zakwalifikowano 6 prac, w tym 4 zaprojektowane jako RCT oraz 2 badania nRCT. W ramach odnalezionych badań dostępne były wszystkie możliwe porównania poszczególnych interferonów, tj.: Avonex vs Rebif (3 badania), Avonex vs Betaferon (4 badania) oraz Rebif vs Betaferon (3 badania).¹ We wszystkich pracach uczestniczyli dorośli pacjenci z RRSM. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych badaniach była zbliżona. Łączna wielkość próby wynosiła 5266 pacjentów. We wszystkich pracach oceniane interwencje stosowano w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi.

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

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

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

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

Analiza heterogeniczności przeprowadzona przez autorów przeglądu wykazała, że wszystkie uzyskane wyniki cechowała znamienna statystycznie niejednorodność, wynikająca z rozbieżnych kierunków wnioskowania statystycznego pomiędzy poszczególnymi pracami. Analiza wyników pojedynczych badań wykazała, że w reżimie prób randomizowanych (INCOMIN, EVIDENCE) skuteczność poszczególnych preparatów różniła się pomiędzy sobą, wskazując, że preparatem o najmniejszej skuteczności był Avonex. Z kolei wyniki włączonego do przeglądu dużego badania obserwacyjnego (N = 4754), oddającego rzeczywistą efektywność tych preparatów (QUASIMS 2007), wskazują, że w praktyce klinicznej leki te cechuje porównywalna skuteczność. W dyskusji autorzy pracy QUASIMS powołują się również na wyniki ośmiu innych obserwacyjnych prób klinicznych, których wnioski pozostają zbieżne z rezultatami badania QUASIMS. Różnice pomiędzy obserwacjami prowadzonymi w warunkach eksperymentalnych oraz warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wynikać mogą z różnic w sposobie doboru próby docelowej. W badaniach z randomizacją, z uwagi na ściśle zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, populacja badana zwykle odbiega od populacji leczonej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pod tym względem badania obserwacyjne z reguły lepiej odzwierciedlają rzeczywistą charakterystykę populacji docelowej. Nie bez znaczenia

¹ Jedno badanie mogło dotyczyć więcej niż jednego porównania.

pozostają również dodatkowe czynniki, które w fazie oceny eksperymentalnej nie odgrywają tak znacznej roli, natomiast uwidaczniają się zazwyczaj w warunkach praktyki klinicznej. Mowa tu o wpływie stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych („*drug adherence*”), które w próbach randomizowanych znajduje się pod ścisłą kontrolą badaczy. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci pozbawieni takiego nadzoru rzadziej pilnują systematycznego przyjmowania leków, z tendencją do pomijania dawek leków wymagających częstszego przyjmowania, w przypadku interferonów beta będą to preparaty Rebif oraz Betaferon. Z tego względu obserwowane w badaniach randomizowanych różnice w skuteczności poszczególnych preparatów interferonów beta nie znajdują odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, która wskazuje na równoważne efekty terapeutyczne uzyskiwane w trakcie terapii poszczególnymi lekami.

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

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

- częstości rzutów choroby średnia procentowa redukcja wyniku względem wartości początkowych była zbliżona w poszczególnych ramionach i wynosiła 61% (Avonex), 48% (Betaferon) oraz 45% (Rebif), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi preparatami ($p = 0,447$),
- progresji choroby średnia procentowa zmiana wyniku w skali EDSS wynosiła 29,8% (Avonex), 24,3% (Betaferon) oraz 26,3% (Rebif), wskazując na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi preparatami ($p = 0,998$).

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

5.3. Podsumowanie

1. Skuteczność natalizumabu oraz potencjalnych komparatorów w terapii RRSM została potwierdzona w poprawnie zaprojektowanych badaniach randomizowanych.

2. Wyniki obserwacji prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że skuteczność poszczególnych preparatów interferonów jest porównywalna.
3. Profil bezpieczeństwa poszczególnych leków jest odmienny i charakterystyczny dla każdej interwencji, szczegółowa analiza bezpieczeństwa wymaga poszerzenia danych o obserwacje pochodzące z dłuższego niż w badaniach RCT horyzontu czasowego, co najmniej z faz przedłużonych badań RCT.
4. Szacunkowa analiza dostępności dowodów naukowych wykazała, że dla poszczególnych opcji terapeutycznych dostępne są następujące porównania:
 - a. NAT vs PLC (w monoterapii 1 RCT, w terapii skojarzonej 2 RCT),
 - b. IFNB vs PLC (5 RCT),
 - c. IFNB vs GA (5 RCT),
 - d. GA vs PLC (3 RCT),
 - e. FNG vs PLC (1 RCT),
 - f. FNG vs IFNB (1 RCT),
5. Okres interwencji większości badań był zbliżony i sięgał 2-letniego horyzontu czasowego; jedynie w badaniu CombiRX okres interwencji wynosił 3 lata.
6. W głównym badaniu rejestracyjnym dla NAT, w którym lek ten stosowano w monoterapii (AFFIRM), uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni w przebiegu choroby o różnym stopniu aktywności SM, podczas gdy wskazanie zawężyło stosowanie NAT wyłącznie do populacji z wysoką aktywnością choroby, w tym: uprzednio nieleczonych (populacja RES) lub uprzednio nieskutecznie leczonych IFNB (populacja SOT). Podstawą do dopuszczenia NAT do stosowania w tych grupach pacjentów były dane pochodzące w przypadku pacjentów RES z analizy *post hoc* badania AFFIRM, a w przypadku pacjentów SOT z badania SENTINEL (wnioskowanie pośrednie). Z tego względu w głównej analizie klinicznej konieczne jest uzupełniające przedstawienie danych pochodzących z tych doniesień.
7. W badaniach RCT dla IFNB oraz GA skuteczność tych terapii oceniano wyłącznie w I linii leczenia, nie odnaleziono badań RCT dla wspomnianych leków stosowanych w II linii leczenia. Na etapie wstępnej analizy klinicznej nie odnaleziono również informacji o wyodrębnianiu w ramach tych badań subpopulacji o zwiększonej aktywności choroby (populacja RES).
8. W badaniach dla FNG populację docelową stanowili zarówno pacjenci uprzednio nieleczeni, jak również pacjenci stosujący wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby.
9. Dane odnośnie skuteczności ocenianych interwencji w populacji pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV dostępne są jedynie dla natalizumabu, w 2-letnim horyzontie czasowym. Skuteczność natalizumabu nie zależy od obecności lub braku przeciwciał anti-JCV.

6. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 26 sierpnia 2015 roku leczenie pacjentów z SM finansowane jest w ramach dwóch programów lekowych (PrL):

- B.29. – „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach którego finansowany jest interferon beta (1a, 1b) oraz octan glatirameru;
- B.46. – „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach którego finansowane są natalizumab oraz fingolimod. [60]

Zasady kwalifikacji do PrL B.29 opierają się na systemie punktacji, który opisano poniżej (Tabela 25). Pacjenci mogą ubiegać się o refundację leków w terapii RRSM, jeżeli w okresie 12 mies. przed kwalifikacją wystąpił minimum 1 rzut kliniczny lub co najmniej 1 nowe ognisko GD (+) oraz łączna suma punktów wynosi co najmniej 10. Do programu kwalifikowani są zarówno dorośli, jak i dzieci bez ograniczenia wiekowego. Diagnoza RRSM powinna zostać postawiona w oparciu o kryteria McDonalda z 2010 roku. [60]

Schemat dawkowania leków u osób dorosłych w ramach PrL jest zgodny z zapisami ChPL. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Leczenie powinno być stosowane tak długo, jak osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. W ramach PrL dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii. Poniżej przedstawiono kryteria wykluczenia oraz przeciwwskazania do stosowania INFB lub GA (Tabela 26). [60]

Tabela 25.
Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta oraz octanem glatirameru [60]

Kryterium	Wartość punktowa	
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	Powyżej 6 lat	2
Liczba rzutów choroby w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulującego	3
	Brak	1

Kryterium	Wartość punktowa	
	0–2	6
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczęciu leczenia) w skali EDSS	2,5–4	5
	4,5–5	2

Tabela 26.

Kryteria wyłączenia i kryteria uniemożliwiające włączenie do programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego” [60]

Kryterium	Interferon beta	Octan glatirameru
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na INFB – ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka); przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt. w ciągu 12 mies. nie związane z aktywnością rzutową; stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji) ciąża; zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe ≥ 5 x ULN potwierdzone badaniem kontrolnym utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia); zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); istotne klinicznie zmiany skórne; zmiany parametrów krwi w następującym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> stężenie hemoglobiny < 9 g/dl; leukopenia $< 3000/\mu\text{l}$; limfopenia $< 1000/\mu\text{l}$ trombocytopenia $< 75000/\mu\text{l}$; potwierdzone badaniem kontrolnym utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; depresja niepoddająca się leczeniu; padaczka z wyłączeniem napadów występujących, u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu SM; pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL. 	<ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na GA lub mannitol przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt. w ciągu 12 mies. nie związane z aktywnością rzutową; stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS $> 4,5$ (w trakcie remisji); istotne klinicznie zmiany skórne; ciąża; pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.
Przeciwwskazania*	<ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na interferon beta; pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe ≥ 2 x ULN); zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); depresja nie poddająca się leczeniu; próby samobójcze; padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego; leukopenia poniżej $3000/\mu\text{l}$; istotna klinicznie niedokrwistość; ciąża; inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. 	<ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na GA lub mannitol; pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; ciąża; inne przeciwwskazania wymienione w ChPL.

*Wystąpienie przynajmniej jednego z wymienionych kryteriów.

W ramach PrL B.46. natalizumab jest wskazany jako I linia leczenia w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (populacja RES), a także obok fingolimodu jako II linia leczenia w przypadku niepowodzenia terapii IFNB lub GA wymagającego zmiany terapii (populacja SOT). Zarówno brak skuteczności leczenia IFNB lub GA, jak i przebieg choroby są oceniane na podstawie liczby i ciężkości rzutów oraz zmian widocznych w badaniu MRI (Tabela 27). [60]

Zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w programie natalizumab należy podawać w dawce 300 mg w infuzji dożyłnej we wlewie kroplkowym 100 ml 0,9 NaCl, co 4 tygodnie, natomiast fingolimod w dawce 0,5 mg doustnie, raz na dobę. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 mies. terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Łączny czas leczenia LMPCh zależy od decyzji lekarza, jednakże nie może przekraczać 60 miesięcy. W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania. [15] Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia z programu lekowego B.46. przedstawiono poniżej (Tabela 27). [60]

Opisywany program lekowy zawiera również zalecenia związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem. Procedura kwalifikacyjna obejmuje test na obecność przeciwciał anti-JCV. Wymagany jest również aktualny wynik badania MRI bez i po podaniu kontrastu (z okresu ostatnich 30 dni). Zalecane jest regularne monitorowanie pacjenta, obejmujące powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV, które należy wykonywać co 6 mies. i aktualizację badania MRI po każdym 12 mies. terapii, a także informowanie pacjenta i jego opiekunów o ryzyku i możliwych objawach PML. Po 2 latach terapii należy ponownie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać terapię natalizumabem oraz rozpocząć szczegółową diagnostykę, która powinna obejmować ocenę pacjenta pod kątem występowania dysfunkcji neurologicznej, a w razie jej potwierdzenia określenie, czy objawy są specyficzne dla SM, czy też mogą wskazywać na PML. Zgodnie z zapisami programu dalsza diagnostyka powinna obejmować badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem obecności DNA wirusa JC, a także ponowne badanie neurologiczne. Terapia natalizumabem może zostać wznowiona jedynie w przypadku wykluczenia PML. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia PML, po 2 latach terapii natalizumabem lekarz specjalista wraz z pacjentem powinni ponownie rozważyć korzyści i ryzyko dalszego leczenia. [60]

Tabela 27.

Opis programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [60]

Kryterium	Natalizumab	Fingolimod
Kryteria włączenia*	<ol style="list-style-type: none"> Wiek: 18 lat i więcej; Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) SM – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) i spełnienie kryteriów określonych w pkt. 3 i 7 albo pkt. 4 i 7; Brak skuteczności terapii INFB lub GLA po ≥ 12 mies. terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt. w ≥ 4 liczbie układów funkcjonalnych), lub 1 ciężki rzut po 6 mies. wymagający leczenia sterydami (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies. gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> > 1 nowa zmiana GD (+), > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry: <ul style="list-style-type: none"> liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS ≥ 2 pkt.); zmiany w badaniu MRI: <ul style="list-style-type: none"> > 1 nowa zmiana GD(+) lub > 2 zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian) Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta; Brak stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie NAT przed dniem 1 lipca 2013 r. i spełniają łącznie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> leczenie zostało włączone zgodnie z ChPL, i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta; nie podlegają kryteriom wykluczenia podanym poniżej. 	<ol style="list-style-type: none"> Wiek: 18 lat i więcej; Rozpoznanie RRSM – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), włącznie z badaniem MRI przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność ≥ 9 zmian lub obecność ≥ 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem; Brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia INFB lub GA, definiowane jako spełnienie obu poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o1 do 2 pkt. lub wzrost o 2 pkt. w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt. w zakresie ≥ 4 liczby układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> > 1 nowa zmiana GD (+), > 2 nowe zmiany w sekwencji T2.
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> Rezygnacja pacjenta; ciąża; nieprzestrzeganie zasad leczenia (pominięcie dwóch kolejnych dawek); PML; w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego 	<ol style="list-style-type: none"> Rezygnacja pacjenta; ciąża; utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0,2 \times 10^9/l$; utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 5 \times ULN$ lub

Kryterium	Natalizumab	Fingolimod
	<p>wykluczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku potwierdzenia PML trwałe odstawienie leku; <ol style="list-style-type: none"> 5. brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (2 rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 pkt. w EDSS w ciągu roku); 6. reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku; 7. nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem produktem leczniczym Tysabri (>3 x ULN); 8. nowotwory złośliwe; 9. inne zakażenia oportunistyczne; 	<ol style="list-style-type: none"> 5. zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy; 5. wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu; 6. przejście w postać wtórnie postępującą.
Przeciwwskazania do stosowania leku	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek poniżej 18 r. ż.; 2. ciąża i karmienie piersią; 3. postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM; 4. skojarzenie z INFB lub GA; 5. zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitaksantronem lub cyklofosfoamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upłygnięciu 6-ciu mies. od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego; 6. Przeciwwskazania do wykonania MRI; 	<p><u>Przeciwwskazania bezwzględne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności; • osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne; • pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego; 2. ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica; 3. Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry; 4. ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh); 5. nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancje pomocniczą; 6. pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III; 7. pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella-Zoster virus); 8. pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby; <p><u>Przeciwwskazania względne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> • blok II stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia; • blok zatokowo-przedsionkowy; • istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub >450 milisekund u mężczyzn); • wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń; • choroba naczyń mózgowych; • wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • ciężki zespół bezdechu sennego; • obrzęk płamki żółtej (ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku

Kryterium	Natalizumab	Fingolimod
		<p>plamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka);</p> <p>2. U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwararytmiczne lub zwalniające rytm serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki beta-adrenolityczne; • antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub inwabrydyna); • inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinesterazy lub pilokarpina).
<p>Kryteria braku skuteczności leczenia</p>	<p>Przejęcie w postać wtórnie postępującą lub wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 2 rzuty umiarkowane wymagające 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 mies. leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), • progresja choroby mimo leczenia – utrzymujące się przez co najmniej 3 mies. pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5 pkt, ○ 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0 pkt; • zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ więcej niż jedna nowa zmiana GD (+), ○ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. 	
<p>Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 mies.</p>	<p><u>W przypadku spełnienia 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> • brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0,5 pkt. lub o 1 pkt. w zakresie 1 do 3 układów funkcjonalnych) lub • 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt. ;lub 2 pkt. w zakresie 1 do 2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt. w ≥ 4 liczbie układów funkcjonalnych), lub 2. brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia; różnica w skali EDSS < 1 pkt.; 3. brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż 1 nowa zmiana GD (+) lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2). 	

* Wystąpienie przynajmniej jednego z wymienionych kryteriów.

6.2. Rekomendacje dotyczące refundacji ze środków publicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii w leczeniu RRMS w tym terapii ukierunkowanych na leczenie szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM (populacja RES) oraz po niepowodzeniu terapii I rzutu (populacja SOT). W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH).

Natalizumab

W Polsce Rada Konsultacyjna AOTM w swoim stanowisku nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 roku uznała za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. Przyczyną wydania negatywnej decyzji był zbyt krótki horyzont czasowy przedstawionych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa terapii oraz niesatysfakcjonujący stosunek korzyści klinicznych do kosztów leczenia. Jednakże Prezes AOTM w dokumencie nr 19/2010 wydanym tego samego dnia przedstawił pozytywną rekomendację odnośnie ww. świadczenia, warunkowaną obniżeniem kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita. [102] W 2013 roku Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTM w swoim stanowisku nr 1/2013 wydali pozytywną rekomendację odnośnie finansowanie natalizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”, bezpłatnie w ramach odrębnej grupy limitowej. [103, 104]

Natalizumab otrzymał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych wszystkich rozpatrywanych agencji HTA. Przy czym agencje CADTH, NICE i SMC Scotland rekomendują natalizumab wyłącznie w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM (populacja RES), definiowaną jako dwa lub więcej nawrotów powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI. [52, 105, 106] W przypadku pacjentów obecnie leczonych natalizumabem, których nie obejmuje niniejsza rekomendacja, NICE zaleca by chorzy mieli możliwość kontynuowania leczenia do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jego zaprzestaniu. [52] Ponadto szkocka agencja w 2006 i 2014 roku wydała negatywne rekomendacje odnośnie finansowania monoterapii natalizumabem u pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia IFNB lub GA (populacja SOT). Negatywna opinia wynikała z faktu, iż podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku w tym wskazaniu [107, 108]

Francuska agencja w 2007 roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania natalizumabu u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii INFB, jak i u chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco–nawracającą postacią SM (populacja RES). [109] W 2012 roku HAS po ponownej ocenie preparatu Tysabri podtrzymał swoją decyzję odnośnie finansowania natalizumabu we wcześniej wymienionych wskazaniach. [110] Agencja PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych natalizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRSM, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. [111–113]

Fingolimod

W dniu 8 października 2012 roku Prezes AOTM przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania fingolimodu w „leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”. Niniejsza rekomendacja została wydana pod warunkiem obniżenia kosztów terapii umożliwiając jej zbliżenie do progu efektywności kosztowej. [114] Ponadto zgodnie z opinią Rady Przejrzystości z dnia 8 października 2012 roku nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu leczenia za pomocą fingolimodu. Rada Przejrzystości podkreśla, iż: „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 (...)*”. [115]

Kanadyjska agencja rekomenduje fingolimod z ograniczeniem do pacjentów z RRSM, którzy nie odpowiedzieli na leczenie IFNB lub GA lub mają przeciwwskazania do tego typu terapii oraz u których badanie MRI wykazało progresję choroby i w trakcie ostatniego roku doświadczyli ≥ 2 rzutów SM. Ponadto CADTH zaleca zaprzestanie podawania fingolimodu w przypadku nie osiągnięcia co najmniej 50% redukcji średniej rocznej wartości rzutów w porównaniu do poziomu wyjściowego po okresie dwóch lat leczenia lub osiągnięcie wyniku w skali EDSS > 5 pkt. [116]

SMC Scotland w rekomendacji z 2012 i 2014 roku odniósł się pozytywnie do stosowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z wysoką aktywnością RRSM pomimo uprzedniego leczenia INFB, oraz w terapii pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRSM. [117, 118] Szkocka agencja w 2015 roku rozszerzyła rekomendację, zalecając terapię fingolimodem u pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. [119]

Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania fingolimodu z ograniczeniem do pacjentów z aktywną postacią RRSM, u których liczba nawrotów się zwiększyła lub nie zmieniła, lub wystąpiły ciężkie nawroty w porównaniu z rokiem poprzednim pomimo leczenia INFB (populacja SOT). [53]

Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fingolimodu w leczeniu RRSM w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii INFB lub u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką

postacią SM. Ponadto Komisja zaleca monitorowanie pacjentów z SM leczonych preparatem Gilenya w ramach narodowego rejestru. [120]

W 2011 r. PBAC wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania fingolimodu w początkowej i dalszej terapii pacjentów z RRSM, w leczeniu ambulatoryjnym, w przypadku wystąpienia, co najmniej dwóch rzutów w okresie ostatnich 2 lat. [121]

Fumaran dimetylu

W 2014 r. Prezes AOTM przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał negatywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych fumaranu dimetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z SM spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach PrL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. Negatywną decyzję uzasadniono zbyt wysokimi kosztami terapii w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w SM. Ponadto Prezes AOTM podkreślił, iż wnioskowanie o efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem IFNB oparte jest na podstawie wyników porównania pośredniego i metaanalizy sieciowej, a więc może być obarczone pewnym stopniem niepewności. [122] W opinii AOTMiT z dnia 9 stycznia 2015 roku część argumentów będących podstawą wydania negatywnej opinii (m.in. brak ocenianej technologii medycznej w standardach postępowania klinicznego, braku refundacji w krajach europejskich o PKB per capita zbliżonym do Polski) jest już nieaktualna. [123]

Wszystkie rozpatrywane zagraniczne agencje HTA pozytywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS. [124–127] Przy czym w rekomendacji NICE podkreślono, iż nie powinien on być stosowany u pacjentów z wysoce aktywną lub szybko rozwijającą się postacią RRMS (populacja RES). [20]

Zgodnie z rekomendacjami CADTH z 2013 r. terapia fumaranem dimetylu jest możliwa u pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na leczenie INFB lub GA, a także znajdują się pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu SM. [124]

Teryflunomid

W dniu 13 kwietnia 2015 roku Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych teryflunomidu, jako leku pierwszego rzutu w leczeniu RRMS, ze względu na nieudowodnioną skuteczność w wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby, a także niejasną efektywność kosztową leku. [128]

Większość zagranicznych agencji HTA rekomenduje finansowanie ze środków publicznych teryflunomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, aczkolwiek NICE podkreślił, iż nie powinien on być stosowany u pacjentów z wysoce aktywną lub szybko rozwijającą się postacią RRMS. [21,

129–131] CADTH (2013) nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych teryflunomidu w leczeniu pacjentów z RRSM we wnioskowanej cenie. [132]

Alemtuzumab

W dniu 1 czerwca 2015 r. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych alemtuzumabu w I linii leczenia dorosłych chorych z RRSM, ze względu na brak istotnych klinicznie różnic w skuteczności względem stosowanego obecnie interferonu beta., jak również ze względu na niepewność oszacowań wyników. [133]

Alemtuzumab uzyskał dwie pozytywne rekomendacje (SMC Scotland i NICE) w sprawie finansowania ze środków publicznych w leczeniu aktywnego RRSM. [22, 134]

PBAC negatywnie ocenił możliwość finansowania ze środków publicznych alemtuzumabu w leczeniu RRSM ze względu na nieprzedstawienie nowych danych odnośnie skuteczności terapii. [135]

Interferon beta

W 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania ze środków publicznych INFb (produkty: Avonex, Betaferon, Rebif i Extavia) przez okres powyżej 60 miesięcy w leczeniu pacjentów z RRSM w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. [136–139]

Większość zagranicznych agencji rekomenduje finansowanie INFb w leczeniu pacjentów z RRSM.[140–145] Brytyjska agencja NICE na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania IFNB w leczeniu SM. [51] Pacjenci z RRMS spełniający kryteria opracowane przez brytyjskie stowarzyszenie neurologów ABN mogą stosować IFNB w ramach umowy podziału ryzyka pomiędzy płatnikiem publicznym a producentami IFNB. [49]

Analizowane zagraniczne rekomendacje finansowe nie zawierają w swej treści ograniczeń, co do czasu stosowania ocenianych leków.[140–145]

Pegylowany interferon beta

W dniu 1 czerwca 2015 roku Prezes AOTMiT pozytywnie odniósł się do finansowania ze środków publicznych pegylovanego interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” pod warunkiem, iż koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów IFNB. Jednocześnie w rekomendacji podkreślono fakt, iż efektywność kliniczna pegylovanego interferonu beta jest porównywalna z innymi IFNB oraz octanem glatirameru. [146]

Zagraniczne agencje HTA, które oceniały zasadność finansowania ze środków publicznych pegylowanego IFNB, wydały pozytywne rekomendacje odnośnie jego zastosowania w terapii dorosłych pacjentów z RRSM. [147–149]

Octan glatirameru

Prezes Agencji AOTMiT przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał pozytywną opinię odnośnie do finansowania ze środków publicznych octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Ocena dotyczyła wniosku o objęcie refundacją octanu glatirameru w leczeniu chorych z RRSM powyżej 60 miesięcy. [150]

Agencja HAS w 2011 r. wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania octanu glatirameru w leczeniu pacjentów z RRSM, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich 2 lat. [151] CADTH (2013) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych octanu glatirameru w leczeniu pacjentów z RRSM zarówno w I linii, jak również w przypadku przeciwwskazań lub po niepowodzeniu leczenia INFB. [42] Analizowane rekomendacje finansowe nie zawierają w swej treści ograniczeń, co do czasu stosowania ocenianych leków.

Brytyjska agencja NICE na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania octanu glatirameru w leczeniu SM. [51] Pacjenci z RRMS spełniający kryteria opracowane przez brytyjskie stowarzyszenie neurologów ABN mogą jednak stosować ten lek w ramach umowy podziału ryzyka pomiędzy płatnikiem publicznym a producentami octanu glatirameru. [49]

Tabela 28.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania terapii

Lek	AOTMiT	NICE	SMCScotland	HAS	CADTH	PBAC
Populacja RES						
Natalizumab	R [102–104]	R [52]	R [106]	R [109, 110]	R [105]	R [111–113]
Fingolimod	BR	BR	R [118]	R [120]	BR	R [121]
Populacja SOT						
Natalizumab	BR	BR	NR [107, 108]	R [109, 110]	BR	BR
Fingolimod	R [114]	R [53]	R [117, 119]	R [120]	R [116]	BR
RRSM						
Fumaran dimetylu	NR [122]	R [20]	R [127]	R [125]	R [124]	R [126]
Teryflunomid	NR [128]	R [21]	R [131]	R [129]	NR [132]	R [130]
Alemtuzumab	NR [133]	R [22]	R [134]	BR	BR	NR [135]
Interferon beta	R [136–139]	NR [51]	R [145]	R [136, 140, 142, 152]	R [42]	R [143, 144]

Lek	AOTMiT	NICE	SMCScotland	HAS	CADTH	PBAC
Octan glatirameru	R [150]	NR [51]	BR	R [151]	R [42]	BR
Pegylowany interferon beta	PR ^a [146]	BR	PR [149]	PR [147]	BR	PR [148]

R – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji.

a) Rekomendacja warunkowa.

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty terapii RRSM, które obecnie są w Polsce finansowane ze środków publicznych. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie ceny substancji czynnych, nie analizując kosztów podania leków ani innych kosztów związanych z terapią.

7.1. Dawkowanie

Schemat dawkowania leków modyfikujących przebieg RRSM ustalano na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Szczegóły przedstawiono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Schematy dawkowania leków stosowanych w terapii RRSM

Lek	Produkt leczniczy (producent)	Schemat dawkowania	Źródło
Natalizumab	Tysabri® (Biogen Idec Ltd.)	300 mg co 4 tygodnie	ChPL Tysabri® [23]
Fingolimod	Gilenya® (Novartis)	0,5 mg raz na dobę	ChPL Gilenya® [24]
Interferon beta-1a	Avonex® (Biogen Idec Ltd.)	30 µg raz na tydzień	ChPL Avonex® [64]
	Rebif® (Merck Serono Europe Ltd)	44µg 3 razy w tyg.	ChPL Rebif® [63]
Interferon beta-1b	Betaferon® (Bayer Pharma AG)	0,25 mg co 2dni	ChPL Betaferon® [67]
	Extavia® (Novartis Europharm)	0,25 mg co 2dni	ChPL Extavia® [68]
Octan glatirameru	Copaxone® (Teva Pharmaceuticals Ltd)	20 mg raz na dobę	ChPL Copaxone® [72]

7.2. Koszty terapii

Koszty terapii ustalano na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu MZ z dnia 26 sierpnia 2015 roku. [60]

W celu przybliżonego określenia różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami koszty terapii obliczono w jednakowym dla wszystkich leków, 4-tygodniowym horyzoncie czasowym (28 dni).

Miesięczny koszt terapii lekami stosowanymi w I linii RRMS (IFNB i GA) mieści się w granicach 2800–4000 zł. Koszty leków stosowanych w II linii (natalizumab i fingolimod) są wyższe i wynoszą ok. 6700–7700, przy czym koszt miesięcznej terapii natalizumabem jest niższy niż fingolimodem. Szczegółowe zestawienie kosztów terapii RRMS przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Zestawienie kosztów terapii RRMS wg obwieszczenia MZ z dnia 26.08.2015 r.

Lek		Zawartość opakowania	Cena za opakowanie (hurtowa brutto) [zł]	Cena miesięcznej terapii ^a [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]
Natalizumab		300 mg	6686,19	6686,19	bezpłatnie
Fingolimod		14 mg	7711,20	7711,20	bezpłatnie
Interferon beta-1a	Rebif 44	528 µg	4205,24–4288,59	3270,74–3335,57	bezpłatnie
	Avonex	120 µg	3572,10	3572,10	bezpłatnie
Interferon beta-1b	Betaferon	3750 µg	3210,35	2996,33	bezpłatnie
	Extavia	3750 µg	3005,10	2804,76	bezpłatnie
Octan glatirameru		560 mg	3969,00	3969,00	bezpłatnie

a) 4 tygodnie (28 dni).

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez natalizumab (Tysabri). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [153]

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [153]

8.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV

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

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej standardem postępowania w terapii RRSM jest stosowanie w I linii leczenia interferonów beta lub octanu glatirameru, a u pacjentów z szybko postępującą postacią choroby (populacja RES) również natalizumabu. Wytyczne ABN w I linii leczenia rekomendują również stosowanie pegylowanego interferonu beta, aczkolwiek ze względu na fakt, iż nie jest on obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce nie stanowi on komparatora w ramach analiz HTA. W przypadku niepowodzenia terapii I linii wytyczne wskazują w kolejnym kroku na natalizumab lub fingolimod. W przypadku wysoce aktywnej postaci RRSM wytyczne ABN zalecają stosowanie alemtuzumabu. Alemtuzumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a zatem nie stanowi komparatora dla natalizumabu. Leki o działaniu immunosupresyjnym (mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid) zalecane są dopiero po niepowodzeniu terapii II linii. Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne w leczeniu RRSM obejmują fumaran dimetylu i teryflunomid, aczkolwiek żadna z tych opcji nie jest rekomendowana do stosowania u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby, żadna też nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce, a zatem nie będą one stanowić komparatora w ramach analiz HTA.

Aktualnie w Polsce do opcji finansowanych ze środków publicznych w I linii leczenia RRSM należą interferony beta oraz octan glatirameru, natomiast w II linii leczenia – natalizumab i fingolimod. Ponadto, natalizumab jest obecnie finansowany również w I linii leczenia pacjentów z szybko postępującą postacią choroby, aczkolwiek wyłącznie u pacjentów, u których nie stwierdzono

obecności przeciwciał anti-JCV, natomiast pozostałe preparaty mogą być stosowane w ramach odpowiednich programów lekowych niezależnie od statusu JCV.

Wobec powyższego rozszerzenie wskazań dla natalizumabu o populację JCV+ oznaczać będzie, że natalizumab będzie stanowił alternatywę dla interferonu i octanu glatirameru (populacja RES, JCV+) oraz dla fingolimodu (populacja SOT, JCV+).

U części pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie innych dostępnych aktywnych terapii ze względu np. na przeciwwskazania lub działania niepożądane, natalizumab będzie również alternatywą dla leczenia objawowego zdefiniowanego jako najlepsza dostępna terapia objawowa (*Best Supportive Care*, BSC), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie placebo.

Podsumowanie wyboru komparatorów dla natalizumabu w populacji pacjentów z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV w ramach analiz HTA przedstawiono poniżej.



8.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat

Zgodnie z aktualnymi zasadami finansowania terapii RRSM maksymalny okres leczenia za pomocą NAT nie może przekroczyć 5 lat, niezależnie od efektów terapii. Pacjenci skutecznie leczeni natalizumabem, jeśli przekroczą 5-letni okres leczenia, zmuszeni są do zaprzestania terapii. Jednocześnie należy podkreślić, że skutecznie prowadzona terapia w praktyce wyklucza możliwość włączenia tych chorych do programu lekowego leczenia innym preparatem immunomodulującym (np. interferonem beta czy octanem glatirameru), przynajmniej do czasu nawrotu choroby i pogorszenia stanu klinicznego, a zatem pozostawać oni będą na leczeniu objawowym. Wynika to z zapisów programu lekowego, zgodnie z którym chorzy mogą być kwalifikowani do terapii za pomocą interferonu beta lub octanu glatirameru w przypadku, gdy doświadczają rzutów SM lub pojawiają się nowe zmiany w obrazie MRI oraz chorzy uzyskują co najmniej 10 pkt zgodnie z systemem kwalifikacji. Ponadto, ponowne stosowanie uprzednio nieskutecznej terapii, wydaje się nie mieć uzasadnienia klinicznego. Oznacza to, że aktualnie w warunkach polskich podstawową alternatywą dla długoterminowej terapii natalizumabem jest najlepsza terapia podstawowa (BSC).

W przypadku fingolimodu, który zgodnie z treścią programu lekowego jest refundowany u pacjentów z RRSM po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, maksymalny okres leczenia również wynosi 5 lat. Należy jednak przyjąć, iż pozytywna decyzja refundacyjna odnośnie do finansowania ze

środków publicznych natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM przez okres dłuższy niż 5 lat, spowoduje również zmiany w finansowaniu fingolimodu. Z tego względu w ramach analiz HTA należy uwzględnić fingolimod, jako dodatkowy komparator dla natalizumabu w populacji SOT (II linia).

Podsumowanie wyboru komparatorów dla natalizumabu stosowanego przez okres powyżej 5 lat w ramach analiz HTA przedstawiono poniżej.



9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV

Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli** pacjenci z **RRSM** o wysokiej aktywności z obecnością przeciwciał anti-JCV (JCV+), w tym podgrupa:

- **RES**: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (INFB, GA).

Interwencja

- Natalizumab (**NAT**) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 300 mg w infuzji dożyłnej raz na 4 tygodnie.

Komparatory

- W populacji RES (I linia):
 - Placebo (odpowiadające BSC),
 - Interferony-beta (IFNB):
 - IFNB-1a: 30 µg domięśniowo raz w tygodniu lub 44 µg podskórnie trzy razy w tygodniu,
 - IFNB-1b: 250 µg podskórnie co drugi dzień,
 - Octan glatirameru (GA): 20 mg podskórnie raz na dobę,
- W populacji SOT (II linia):
 - Placebo (odpowiadające BSC),
 - Fingolimod (FNG): 0,5 mg doustnie raz na dobę.

Punkty końcowe

Głównym celem terapeutycznym w SM jest ograniczenie częstości rzutów choroby oraz spowolnienie progresji niepełnosprawności. Parametry te mają bezpośredni wpływ na jakość życia oraz długość przeżycia pacjentów, dlatego należą do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz dla pacjenta. Istotna jest również obserwacja pacjenta pod kątem nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu kontrastem, które mają wprawdzie charakter zastępczych punktów końcowych, ale korelują ze stopniem niesprawności fizycznej. Z uwagi na fakt, że SM wpływa również na codzienne funkcjonowanie pacjenta, ocenie w ramach analiz HTA należy poddać również jakość życia pacjentów z RRSM. Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.

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

- **Aktywność** kliniczna i/lub radiologiczna **SM**,
- **Rzuty SM** oceniane w odniesieniu do:
 - rocznego wskaźnika rzutów SM (ARR),
 - odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
 - odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów,
- **Przebieg choroby** wg EDSS oceniany w odniesieniu do:
 - progresji niesprawności, w tym również utrwalonej,
 - poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, w tym również utrwalonej,
 - średniej zmiany wyniku EDSS,
- **Zmiany w obrazie MRI**, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych:
 - widocznych po wzmocnieniu gadolinem,
 - widocznych w obrazach T2-zależnych,
 - widocznych w obrazach T1-zależnych,
- **Jakość życia** oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza,
- **Utrata z badania** (ogółem, z powodu AEs),
- **Bezpieczeństwo** (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).

9.2. Wydłużenie okresu leczenia natalizumabem powyżej 5 lat

Populacja

Populację docelową stanowią **dorosli** pacjenci z **RRSM** o wysokiej aktywności, w tym podgrupa:

- **RES**: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM,
- **SOT**: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA).

Interwencja

- Natalizumab (**NAT**) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tygodnie stosowany przez okres ≥ 5 lat

Komparatory

- W populacji RES (I linia):
 - Placebo (odpowiadające BSC),
- W populacji SOT (II linia):
 - Placebo (odpowiadające BSC),
 - Fingolimod (FNG): 0,5 mg doustnie raz na dobę.

Punkty końcowe

Głównym celem terapeutycznym w SM jest ograniczenie częstości rzutów choroby oraz spowolnienie progresji niepełnosprawności. Parametry te mają bezpośredni wpływ na jakość życia oraz długość przeżycia pacjentów, dlatego należą do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz dla pacjenta. Istotna jest również obserwacja pacjenta pod kątem nowych lub powiększających się zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu kontrastem, które mają wprawdzie charakter zastępczych punktów końcowych, ale korelują ze stopniem niesprawności fizycznej. Z uwagi na fakt, że SM wpływa również na codzienne funkcjonowanie pacjenta, ocenie w ramach analiz HTA należy poddać również jakość życia pacjentów z RRSM. Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.

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

- **Aktywność** kliniczna i/lub radiologiczna **SM**,
- **Rzuty SM** oceniane w odniesieniu do:
 - rocznego wskaźnika rzutów SM,
 - odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM,
 - odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów,
- **Przebieg choroby** wg EDSS oceniany w odniesieniu do:
 - progresji niesprawności, w tym również utrwalonej,
 - poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, w tym również utrwalonej,
 - średniej zmiany wyniku EDSS,
- **Zmiany w obrazie MRI**, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych:
 - widocznych po wzmocnieniu gadolinem,
 - widocznych w obrazach T2-zależnych,
 - widocznych w obrazach T1-zależnych,
- **Jakość życia** oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza,
- **Utrata z badania** (ogółem, z powodu AEs),
- **Bezpieczeństwo** (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczególne bezpieczeństwo).

9.3. Podsumowanie

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Podsumowanie dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Schemat PICO

Populacja	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe
Pacjenci z RRSM oraz obecnością przeciwciał anti-JCV			
<p>Dorośli pacjenci z RRSM o wysokiej aktywności z obecnością przeciwciał anti-JCV w tym podgrupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RES: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM, • SOT: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA). 	<p>NAT w dawce: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tyg.</p>	<p><u>W populacji RES (I linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), • IFNB (1a i/lub 1b)* • GA* <p><u>W populacji SOT (II linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), • FNG* 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywność kliniczna i/lub radiologiczna SM, • Rzuty SM oceniane w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> ○ rocznego wskaźnika rzutów SM, ○ odsetka pacjentów wolnych od rzutów SM, ○ odsetka pacjentów z rzutami SM, w tym poważnymi, ciężkimi bądź wymagającymi podania sterydów, • Przebieg choroby wg EDSS oceniany w odniesieniu do: <ul style="list-style-type: none"> ○ progresji niesprawności, w tym również utrwalonej, ○ poprawy stopnia niesprawności w przebiegu SM, w tym również utrwalonej, ○ średniej zmiany wyniku EDSS, • Zmiany w obrazie MRI, oceniane w odniesieniu do zmian demielinizacyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ widocznych po wzmocnieniu gadolinem, ○ widocznych w obrazach T2-zależnych, ○ widocznych w obrazach T1-zależnych, • Jakość życia oceniana za pomocą dowolnej skali/kwestionariusza, • Utrata z badania (ogółem, z powodu AEs), • Bezpieczeństwo (AEs w tym poważne i prowadzące do przerwania terapii, SAEs, szczegółowe bezpieczeństwo).
Wydłużenie okresu leczenia NAT powyżej 5 lat			
<p>Dorośli pacjenci z RRSM o wysokiej aktywności tym podgrupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RES: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM, • SOT: pacjenci po niepowodzeniu terapii LMPCh I linii (IFNB, GA). 	<p>NAT w dawce: 300 mg w infuzji dożylniej raz na 4 tyg. stosowany przez okres ≥ 5 lat</p>	<p><u>W populacji RES (I linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), <p><u>W populacji SOT (II linia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC (odpowiadające BSC), • FNG* 	

* – dawkowanie zgodne z ChPL.

10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

10.1. Analiza kliniczna

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

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa natalizumabu względem aktywnych komparatorów w następujących grupach pacjentów:

- populacji I: dorośli z RRSM i obecnością przeciwciał anti-JCV,
- populacji II: dorośli z RRSM, u których leczenie prowadzone będzie przez okres powyżej 5 lat.

W ramach analizy klinicznej poszukiwane będą dowody odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa NAT oraz dla komparatorów w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV (populacja JCV (+)), jak również odnoszących się do długoterminowej skuteczności NAT oraz komparatorów (okres powyżej 5 lat).

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz rekomendacjami większości towarzystw naukowych i agencji HTA w ramach analizy rozpatrzone zostaną podgrupy pacjentów:

- nieleczonych, z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM (populacja RES)
- wcześniej leczonych, nieodpowiadających na terapię I linii za pomocą IFNB lub GA (populacja SOT).

Wstępna analiza kliniczna wykazała jednak, że dowody na skuteczność NAT w tych subpopulacjach są ograniczone i sprowadzają się w przypadku pacjentów RES do danych z analizy *post hoc* głównego badania rejestracyjnego (AFFIRM), a w przypadku pacjentów SOT do pośredniego wnioskowania na podstawie wyników pracy SENTINEL, w której natalizumab podawano w terapii łączonej z IFNB, podczas gdy zgodnie z ChPL może być on stosowany wyłącznie w monoterapii.

Obecny kształt PrL narzuca w analizach HTA konieczność porównania NAT w populacji RES, tj. w I linii leczenia, z interferonami beta oraz octanem glatirameru. W II linii leczenia (populacja SOT) obecnie refundowaną technologią, z którą należy porównać natalizumabu, jest fingolimod.

Na etapie analizy klinicznej odnalezione badania RCT zostaną poddane dokładnej weryfikacji w celu zidentyfikowania podgrup zgodnych z wnioskiem refundacyjnym. W przypadku braku takich danych (na co wskazuje wstępna analiza kliniczna) porównanie pośrednie NAT z komparatorami zostanie przeprowadzone w populacji ogólnej. W przypadku braku badań RCT poszukiwane będą również inne

dowody niższej jakości (wyniki badań obserwacyjnych), które pozwolą określić skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych opcji terapeutycznych w populacji JCV (+) oraz w populacji pacjentów leczonych powyżej 5 lat.

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego wykonana zostanie ocena homogeniczności włączonych do analizy klinicznej badań, w takich domenach jak: metodyka, populacja, interwencja oraz oceniane punkty końcowe.

W analizie klinicznej wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawione zostaną w sposób zbiorczy. Takie podejście wydaje się być zasadne z dwóch przyczyn, przede wszystkim aktualny PrL nie rozróżnia w wyborze terapii I linii preparatów interferonów beta, zakładając tym samym ich równoważność kliniczną. [15] Po drugie, również wyniki obserwacji w warunkach praktyki klinicznej wskazują, że rzeczywista efektywność poszczególnych preparatów jest porównywalna.

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

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [153, 154]

10.2. Analiza ekonomiczna

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

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

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

zdrowia i leczenia rzutów, a także pozostałe koszty bezpośrednio związane z niepełnosprawnością pacjentów.

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

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [170, 171][169, 170][168, 169][167, 168][166, 167][165, 166][150, 151][149, 150][148, 149]

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zawierać będzie kalkulację wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych związanych z pozytywną decyzją dot. rozszerzenia kryteriów refundacji natalizumabu o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia maksymalnej długości leczenia do 5 lat.

Analiza przeprowadzona zostanie w pięcioletnim horyzoncie czasowym (2016–2020) przy założeniu, że natalizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach rozszerzonych kryteriów refundacji począwszy od 1 stycznia 2016 roku. Populację docelową stanowić będą pacjenci kwalifikujący się do leczenia natalizumabem zgodnie z obowiązującym programem lekowym rozszerzonym o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV oraz bez względu na dotychczasowy czas leczenia natalizumabem w programie. Charakterystyka polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostanie uzyskana na podstawie przeglądu doniesień naukowych. W zależności od odnalezionych danych oraz ich jakości, prognoza wydatków przeprowadzona zostanie na podstawie danych historycznych o zużyciu leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w Polsce oraz w innych państwach europejskich lub w oparciu o dane epidemiologiczne.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [153, 154]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
2. Pierzchała K, Kubicka K. Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozlanego. *Wiadomości Lekarskie*. 2009; LXII(1):37–41.
3. Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10):M146–151.
4. Atlas. Multiple sclerosis resources in the world 2008. http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf (29.4.2015).
5. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (29.4.2015).
6. Potemkowski A. Stwardnienie rozlane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne*. 2009; 9(2):91–97.
7. MS Barometer 2013 – European Multiple Sclerosis Platform. <http://www.ms-sep.be/userfiles/files/emsp/MS%20Barometer%202013.pdf>.
8. TPZ „Leczenie stwardnienia rozlanego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM-OT-431-9/2011. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf.
9. Stwardnienie rozlane w Polsce - stanowisko ekspertów. http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520_1500.
10. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, i in. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
11. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, i in. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014; 21(2):299–304.
12. Frohman T, O'Donoghue D, Northrop D. *A practical primer. Multiple Sclerosis for the Physician Assistant*. 2011.
13. Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11):M174–176.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, i in. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292–302.
15. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. Ministerstwo Zdrowia http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
16. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(supl. A):64–66.
17. Szczekliki W. *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
18. Szczekliki A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Kraków 2010.
19. Scolding N, Barnes D, Cader S, i in. Wytyczne ABN. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. 2015. *Practical Neurology*. 2015.;
20. Wytyczne NICE. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 320 (2014). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.
21. Wytyczne NICE. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 303 (2014). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/guidance-teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.
22. Wytyczne NICE. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 312 (2014). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/guidance-alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.
23. ChPL. Natalizumab (Tysabri). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf.
24. ChPL. Fingolimod (Gilenya). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.

25. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2008; 188:12–21.
26. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007; 8(9):913–919.
27. Farrell R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2005; 10(4):797–816.
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444–1452.
29. Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(Supl. A):70.
30. Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2006; 40(4):336–341.
31. Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i in. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.
32. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, i in. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(4):411–419.
33. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
34. Mills R, Young C, Nicholas R, i in. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
35. Bartosik-Psujek H. Wytoczne PTN. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012; 8(2):76–83.
36. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, i in. Wytoczne AAN. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002; 58(2):169–178.
37. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, i in. Wytoczne AAN. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 61(10):1332–1338.
38. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, i in. Wytoczne AAN. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74(18):1463–1470.
39. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, i in. Wytoczne AAN. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 71(10):766–773.
40. Wytoczne ABN. Cost effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis, Health Service Circular 2002/004.
41. Wytoczne ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis.
42. Wytoczne CADTH. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, CADTH Therapeutic Review Volume 1, Issue 2C. https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf.
43. Wytoczne DGN 2014.
44. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M. *Wytoczne EFNS. European Handbook of Neurological Management: Second Edition, Volume 1*. Oxford, UK 2010.
45. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, i in. Wytoczne EMSP. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Journal of Neurology*. 2008; 255(10):1449–1463.
46. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, i in. Wytoczne EMSP. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis - new aspects and practical application. *Journal of Neurology*. 2004; 251(11):1329–1339.
47. Kappos L, Bates D, Hartung H-P, i in. Wytoczne Międzynarodowej Grupy Ekspertów. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet. Neurology*. 2007; 6(5):431–441.
48. Kappos L, Bates D, Edan G, i in. Wytoczne Międzynarodowej Grupy Ekspertów. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet. Neurology*. 2011; 10(8):745–758.
49. Wytoczne NICE. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, clinical guideline 8 (2003). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg8/resources/guidance-multiple-sclerosis-management-of-multiple-sclerosis-in-primary-and-secondary-care-pdf>.

50. Wytyczne NICE. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, clinical guideline 186 (2014). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/guidance-multiple-sclerosis-pdf>.
51. Wytyczne NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis, technology appraisal guidance 32 (2002). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf>.
52. Rekomendacje NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 127. 08.2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.
53. Wytyczne NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis, technology appraisal guidance 254 (2012). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>.
54. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society. Wytyczne NMSS. Changing Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis: Considerations and Recommendations of a Task Force of the National Multiple Sclerosis Society.
55. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society. Wytyczne NMSS. Patient Access to Tysabri.
56. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society. Wytyczne NMSS. Disease Management Consensus Statement.
57. FDA. label. Tysabri. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s840s847s889lbl.pdf.
58. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Public Health Advisory - Suspended Marketing of Tysabri (natalizumab) 28.02.2005. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051761.htm> (15.6.2015).
59. FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program. 5.06.2006. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Tysabri%202006&utm_content=3 (12.5.2015).
60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=A918C57328B5A6AFEDFFB5A9DF21E13D?year=2015&act=42>.
61. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ministerstwo Zdrowia http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf.
62. FDA. label. Gilenya (fingolimod). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022527Orig1s000lbl.pdf.
63. ChPL. Interferon beta 1a (Rebif). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf.
64. ChPL. Interferon beta 1a (Avonex). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf.
65. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1a (Avonex). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
66. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1a (Rebif). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
67. ChPL. Interferon beta 1b (Betaferon). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf.
68. ChPL. Interferon beta 1b (Extavia). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf.
69. FDA. label. Betaseron. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103471s5185lbl.pdf.
70. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1b (Extavia). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
71. FDA Approved Drug Products. Interferon beta 1b (Betaseron). FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
72. ChPL. Octan glatirameru (Copaxone). http://www.sanofi-aventis.com/pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf.
73. FDA Approved Drug Products. Octan glatirameru (Copaxone). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (17.6.2015).

74. FDA Label and Approval History. Octan glatirameru (Copaxone). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (16.6.2015).
75. Pucci E, Giuliani G, Solari A, i in. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 10:CD007621.
76. Rice GP, Incorvaia B, Munari LM, i in. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001; 4:CD002002.
77. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, i in. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 7:CD009333.
78. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 5:CD004678.
79. Asaria M, Norman G, Hinde S, i in. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. NIHR HTA <http://sci-hub.org/downloads/2493/10.0000@www.nets.nihr.ac.uk@generic-1A4FF9FF82E9.pdf>.
80. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis: comparison of different formulations. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6(5):638–644.
81. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i in. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):899–910.
82. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, i in. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(9):911–923.
83. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, i in. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009; 72(9):806–812.
84. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology*. 2001; 57(12 Suppl 5):S3–9.
85. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, i in. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *Journal of Interferon Research*. 1993; 13(5):333–340.
86. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, i in. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of Neurology*. 1996; 39(3):285–294.
87. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology*. 1999; 53(4):679–686.
88. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9139):1498–1504.
89. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, i in. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet. Neurology*. 2009; 8(10):889–897.
90. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, i in. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet. Neurology*. 2008; 7(10):903–914.
91. Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, i in. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2009; 80(12):1337–1343.
92. Cadavid D, Kim S, Peng B, i in. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(9):1113–1121.
93. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, i in. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 72(23):1976–1983.
94. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i in. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(4):418–424.
95. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, i in. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2013; 73(3):327–340.
96. Lindsey J, Scott T, Lynch S, i in. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1(2):81–86.
97. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, i in. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7):408–414.

98. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i in. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1268–1276.
99. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of Neurology*. 2001; 49(3):290–297.
100. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, i in. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*. 2014; 13(6):545–556.
101. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, i in. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(5):402–415.
102. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach programu u zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego’. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozsiane/R_19_2010_Tysabri_sm.pdf.
103. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/SRP/U_1_1_130107_stanowisko_1_Tysabri_natalizumab.pdf.
104. Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/REK/RP_1_2013_Tysabri.pdf.
105. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2009). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf.
106. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania natalizumabu u pacjentów z RRSM. 09.2007. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri_/natalizumab__Tysabri_.
107. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania natalizumabu u pacjentów z wysoka aktywnością RRSM po mimo leczenia INFB. 12.2006. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri_/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri_.
108. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania natalizumabu pacjentów z wysoka aktywnością RRSM pomimo leczenia octanem glatirameru. 06.2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/979_14_natalizumab_Tysabri/natalizumab_Tysabri.
109. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2007). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf.
110. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2012). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf.
111. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2007). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-11/positive-recommendations>.
112. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania natalizumabu. (2008). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/positive-recommendations>.
113. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania natalizumabu. (2014). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2014>.
114. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf.
115. Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego cego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

- http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/091/ORP/U_26_304_121008_opinia_220_Giljenja_ponad_60_m.pdf.
116. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2011). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Giljenja_Nov-18-11_e.pdf.
 117. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2012). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/763_12_fingolimod_Giljenja/fingolimod_Giljenja_R_esubmission.
 118. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/992_14_fingolimod_Giljenja/fingolimod_Giljenja.
 119. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2015). http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1038_15_fingolimod_Giljenja/fingolimod_Giljenja.
 120. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2011). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/giljenja_ct_10252.pdf.
 121. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2011). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/positive-recommendations>.
 122. Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 240 mg, 56 kaps., Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 120 mg, 14 kaps.; we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/REK/RP_250_2014_Tecfidera.pdf.
 123. AOTMiT. Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego - analiza przedłożonej dokumentacji oraz odniesienie się do uwag wnioskodawcy. Opracowanie na potrzeby MZ. Nr: AOTM-OT-434-35/2014.
 124. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2013). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf.
 125. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/tecfidera_en_ct13005_val.pdf.
 126. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2013). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations>.
 127. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2013). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.4_-_April_2014_dimethyl_fumarate_Tecfidera_FINAL_July_2013_Amended_03.04.14_for_website.pdf.
 128. Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., w ramach uzgodnionego programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)". http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf.
 129. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania teriflunomidu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/aubagio_version_anglaise_ct13125.pdf.
 130. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania teriflunomidu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2013). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations>.
 131. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania teriflunomidu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/teriflunomide_Aubagio_FINAL_January_2014_Amended_03.03.14_FOR_WEBSITE.pdf.
 132. Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania teriflunomidu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2013). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf.
 133. Rekomendacja nr 47 /2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I - sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo - remisyjnym. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/044/REK/RP_47_2015_Lemtrada.pdf.
 134. Rekomendacja SMC Scotland w sprawie finansowania alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf.
 135. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z RRSM. (2014). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-11>.

136. Rekomendacja nr 147 /2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta - 1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betaferon.pdf.
137. Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/REK/RP_116_2014_Avonex.pdf.
138. Rekomendacja nr 167 /2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta--1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, oraz Rebif (interferonum beta -- 1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko -strzykawce, 44µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif.pdf.
139. Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta--1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/REK/RP_172_2014_extavia.pdf.
140. Rekomendacja finansowa HAS. Avonex (interferon beta 1a). (2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/avonex_ct_1863.pdf.
141. Rekomendacja finansowa HAS. Betaferon (interferon beta 1b). (2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/betaferon_ct_4317.pdf.
142. Rekomendacja finansowa HAS. Extavia (interferon beta 1b). (2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/extavia_ct_8731_2012-08-27_14-58-23_771.pdf.
143. Rekomendacja finansowa PBAC. Avonex (interferon beta 1a). (2011). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positive-recommendations>.
144. Rekomendacja finansowa PBAC. Rebif (interferon beta 1a). (2010). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf>.
145. Rekomendacja finansowa SMC Scotland. Avonex (INFB). (2003). <https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Avonex.pdf>.
146. Rekomendacja nr 48 /2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Peginterferonum beta-1a, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/REK/RP_48_2015_Peginterferonum_beta_1a.pdf.
147. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania pegylowanego interferonu beta (Plegridy). 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf.
148. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania pegylowanego interferonu beta (Plegridy). November 2014. <http://pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-11>.
149. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania pegylowanego interferonu beta (Plegridy). No. 1018/14.
150. Rekomendacja nr 117 /2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkach po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo - remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/REK/RP_117_2014_Copaxone.pdf.
151. Rekomendacja finansowa HAS. Octan glatirameru. (2011). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/copaxone_ct_9471.pdf.
152. Rekomendacja finansowa HAS. Rebif (interferon beta 1a). (2010). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_ct_3166.pdf.
153. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1 (2009). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
154. 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 (Dz.U. 2012 poz. 388).
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [6].....	12
Tabela 2.	Rozpowszechnienie przeciwciał anti-JCV w poszczególnych krajach raportowane w badaniu JEMS [11].....	13
Tabela 3.	Czynniki rokownicze w SM [1, 13].....	16
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [16, 17].....	17
Tabela 5.	Zaktualizowana w 2010 roku wersja kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda [14].....	18
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRSM	23
Tabela 7.	Zalecenia dotyczące terapii immunomodulującej w RRSM	33
Tabela 8.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania natalizumabu [23]	35
Tabela 9.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania fingolimodu [24]	38
Tabela 10.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonów beta 1a [63, 64]	41
Tabela 11.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania interferonu beta 1b [67, 68]	43
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania octanu glatirameru [72]	44
Tabela 13.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	46
Tabela 14.	Wyniki wyszukiwania w ramach wstępnej analizy klinicznej.....	47
Tabela 15.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną NAT względem PLC w terapii RRSM	48
Tabela 16.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez okres 2 lat.....	49
Tabela 17.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności natalizumabu stosowanego w terapii RRSM przez okres 2 lat w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak przeciwciał anti-JCV.....	50
Tabela 18.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną IFNB w terapii RRSM.....	51
Tabela 19.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania IFNB vs GA w terapii RRSM (La Mantia 2014)	52
Tabela 20.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności dla porównania IFNB vs PLC w terapii RRSM (Rice 2009)	53
Tabela 21.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną GA względem PLC w terapii RRSM	53
Tabela 22.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności octanu glatirameru stosowanego w terapii RRSM przez 2 lata	54
Tabela 23.	Charakterystyka badań oceniających efektywność kliniczną FNG względem PLC oraz IFNB w terapii RRSM.....	55
Tabela 24.	Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności fingolimodu stosowanego w terapii RRSM	55
Tabela 25.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta oraz octanem glatirameru [60]	59
Tabela 26.	Kryteria wyłączenia i kryteria uniemożliwiające włączenie do programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego” [60]	60
Tabela 27.	Opis programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [60].....	62
Tabela 28.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania terapii	69
Tabela 29.	Schematy dawkowania leków stosowanych w terapii RRSM	71
Tabela 30.	Zestawienie kosztów terapii RRMS wg obwieszczenia MZ z dnia 26.08.2015 r.....	72
Tabela 31.	Schemat PICO	79