

Analiza Problemu Decyzyjnego

MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia
rozсіяnego o dużej aktywności choroby

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 czerwca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G.35).....	21
2.2 Etiologia i patofizjologia	25
2.3 Rozpoznanie.....	27
2.4 Przebieg choroby, monitorowanie.....	34
2.5 Rokowanie	41
2.6 Obraz kliniczny	42
2.7 Epidemiologia	45
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	49
2.9 Wpływ choroby na jakość życia.....	56
2.10 Leczenie stwardnienia rozsianego	58
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe	64
2.10.2 Refundacja produktu leczniczego MAVENCLAD® w innych krajach Europy.....	68
2.10.3 Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.....	69
2.10.4 Przestrzeganie zasad leczenia/stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (z ang. <i>adherence/compliance</i>).....	75
2.10.5 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (z ang. <i>unmet need</i>)	76
2.10.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	78
3 Aktualny sposób postępowania klinicznego i finansowania w stwardnieniu rozsianym w Polsce.....	81
4 Wybór populacji docelowej.....	86
5 Liczebność populacji docelowej.....	95
6 Opis ocenianej interwencji – MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach)	100
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego	102
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	110
7 Rekomendacji agencji HTA	111
7.1 Rekomendacje AOTMiT	111

7.2	Rekomendacje zagraniczne.....	111
8	Dobór komparatorów.....	115
9	Dobór punktów końcowych.....	120
10	Zakres analiz.....	122
10.1	Analiza kliniczna.....	122
10.2	Analiza ekonomiczna	124
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	125
11	Załączniki.....	127
11.1	Przegląd stanowisk i rekomendacji AOTMiT odnoszących się do RRMS.....	127
11.2	Opis komparatora – <i>Tysabri</i> [®] (natalizumab).....	134
11.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	141
11.3	Opis komparatora – <i>Lemtrada</i> [®] (alemtuzumab)	142
11.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	151
11.4	Opis komparatora – <i>Gilenya</i> [®] (fingolimod).....	152
11.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	163
11.5	Opis komparatora – <i>Copaxone</i> [®] (octan glatirameru)	164
11.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora	168
11.6	Opis komparatora – <i>Tecfidera</i> [®] (fumaran dimetylu)	169
11.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora	175
11.7	Opis komparatora – <i>Aubagio</i> [®] (teryflunomid).....	176
11.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora	183
11.8	Opis komparatora – <i>Avonex</i> [®] (interferon beta-1a).....	184
11.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora	188
11.9	Opis komparatora – <i>Betaferon</i> [®] (interferon beta-1b)	189
11.9.1	Obecny sposób finansowania komparatora	195
11.10	Opis komparatora – <i>Plegridy</i> [®] (peginterferon beta-1a).....	196
11.10.1	Obecny sposób finansowania komparatora	203
11.11	Opis komparatora – <i>Extavia</i> [®] (interferon beta-1b)	204
11.11.1	Obecny sposób finansowania komparatora	211
11.12	Opis komparatora – <i>Rebif</i> [®] (interferon beta-1a)	212
11.12.1	Obecny sposób finansowania komparatora	218
11.13	Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego.....	220

11.14	Aktualnie obowiązujący program lekowy	223
11.15	Wnioskowany program lekowy	252
11.16	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	256
Spis Tabel		256
Spis Wykresów		259
Piśmiennictwo.....		260

Wykaz skrótów

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ABN	<i>Association of British Neurologists</i>
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (z ang. <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	Zespół nabytego braku odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AIAT, ALT	Aminotranseraza alaninowa
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARN	Ostra martwica siatkówki (z ang. <i>Acute Retinal Necrosis</i>)
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (z ang. <i>Annual Relapse Rate</i>)
AspAT, AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under The Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BID	Dwa razy dziennie
BNO	Bliżej nie określono
CADASIL	Mózgowa autosomalna dominująca arteropatia z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (z ang. <i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD4+	Antygeny różnicowania komórkowego (z ang. <i>Cluster of Differentiation</i>)
CDMS	Jawne klinicznie stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i>)
CEM-Cat	<i>Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIS	Klinicznie izolowany zespół (z ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
CJD	Choroba Creutzfeldta-Jakoba
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
Cmax	Maksymalne stężenie leku
CMRO	<i>Current Medical Research and Opinion</i>
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. <i>Cerebrospinal Fluid</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DHO-DH	Dehydrogenaza dihydroorotanowa (z ang. <i>Dihydroorotate Dehydrogenase</i>)
DIS	Wieloogniskowość (z ang. <i>Dissemination in Space</i>)

DIT	Wieloczasowość (z ang. <i>Dissemination in Time</i>)
DMD	Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Drugs</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EAE	<i>Experimental Allergic Encephalomyelitis</i>
EBV	Wirus Ebstein Barr
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowe (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMSE	<i>European Multiple Sclerosis Experts</i>
EMSP	Europejska platforma stwardnienia rozsianego (z ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i>)
FAMS	Kwestionariusz do oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (z ang. <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FSGS	Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków (z ang. <i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>)
GA	Octan glatirameru (z ang. <i>Glatiramer Acetate</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HDA	Postać choroby o dużej aktywności (z ang. <i>High Disease Activity</i>)
HERV	Ludzki endogenny retrowirus
HHV-6	Ludzki wirus herpes 6
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRA	Postać z wysokim wskaźnikiem rzutów choroby (z ang. <i>High Relapsed Activity</i>)
HRA + DAT	Postać z wysokim wskaźnikiem rzutów choroby oraz aktywnością choroby pomimo leczenia (z ang. <i>High Relapsed Activity Plus Disease Activity on Treatment</i>)
HUS	Zespół hemolityczno-mocznicowy (z ang. <i>Haemolytic Uraemic Syndrome</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRIS	Zapalny zespół rekonstytucji immunologicznej (z ang. <i>Immune Restoration Inflammatory Syndrome</i>)
ITP	Immunologiczna plamica małopłytkowa (z ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
JCV	Wirus Johna-Cunninghama
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAP	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis</i>
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>

MSIS-29	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale-29</i>
MSQoL-54	<i>The Multiple Sclerosis Quality of Life</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (z ang. <i>No Evident Disease Activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHSCB	<i>National Health Service Commissioning Board</i>
NICE	<i>National Institute for Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PASAT	Test dodawania ze słuchu (z ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (z ang. <i>Progressive Multifocal Leucoencephalopathy</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRMS	Postać postępująca stwardnienia rozsianego z nakładającymi się rzutami choroby (z ang. <i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
PROs	Ocena wyników wg pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badania kontrolne (z ang. <i>Randomized Controlled Trials</i>)
RES	Postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (z ang. <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>)
RRMS	Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SIRT	Terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej (z ang. <i>Selective Immune Reconstitution Therapy</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. <i>Sclerosis Multiplex</i>)
SOT	Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Suboptimally Treated Multiple Sclerosis</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
TMA	Mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. <i>Thrombotic Microangiopathy</i>)
VZV	Wirus ospy wietrznej i pólpaśca
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Analiza problemu decyzyjnego stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do wykonania raportu HTA i obejmuje zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia. Niniejsza analiza wykonana została w związku z oceną zasadności finansowania kładrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) o dużej aktywności (HDA, z ang. *high disease activity*), zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z uwzględnieniem polskiego kontekstu oceny, w szczególności w zakresie aktualnej praktyki klinicznej i danych kosztowych.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego o nieznaną etiologię. W Polsce stwardnienie rozsiane dotyczy około 40-60/100 000 osób, 2-3 razy częściej kobiet. Objawy zwykle pojawiają się pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Wskaźnik zachorowalności na SM w latach 2010-2015 wynosił 4,5:100 000. W Polsce rocznie stwierdza się od 1300 do 2100 nowych przypadków, a zdecydowana ich większość (85%) dotyczy rzutowo-remisyjnej postaci cho-

roby.

Jak wynika z badań epidemiologicznych w Polsce chorzy na SM żyją od 7 do 20 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej. O dobrej prognozie w stwardnieniu rozsianym świadczą między innymi: wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego i izolowanych objawów czuciowych, a także długi czas pomiędzy pojawieniem się kolejnych rzutów choroby i brak postępu niepełnosprawności do 5 lat od rozpoznania. Wielogniskowy, izolowany zespół kliniczny, zajęcie zstępujących dróg nerwowych, wiele nawrotów po 5 latach od początku choroby i nieprawidłowe wyniki badań MRI stanowią negatywne czynniki prognostyczne dla SM. Oszacowano, że średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do osiągnięcia niepełnosprawności uniemożliwiającej samodzielne poruszanie się to około 20 lat.

Stwardnienie rozsiane stanowi istotne źródło obciążeń społecznych i ekonomicznych, oraz znacząco wpływa na jakość życia chorych. Ważnym elementem obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego jest narastająca niepełnosprawność ruchowa. Osoby, u których postawiono taką diagnozę są zwykle aktywne zawodowo, a rozpoznanie traktują w kategoriach

wyroku. Osoby dotknięte chorobą borykają się z licznymi utrudnieniami w sferze fizycznej, jak również psychicznej i społecznej. Stwardnienie rozsiane dotyka każdego aspektu egzystencji pacjenta, doprowadzając do niskiej samooceny i braku samoakceptacji. Deficyt sprawności fizycznej wpływa negatywnie na jakość życia człowieka i pogarsza się wraz z czasem trwania choroby. W ocenie jakości życia należy również uwzględnić liczne schorzenia współistniejące z SM, które w istotny sposób utrudniają codzienne funkcjonowanie.

Praktyka kliniczna

Leczenie stwardnienia rozsianego jest kompleksowe i składa się z leczenia objawowego rzutów choroby i leczenia modyfikującego naturalny przebieg choroby.

Leczenie objawowe opiera się na terapii spastyczności, osłabienia siły mięśniowej, drżenia i ataksji, bólu, zaburzeń oddawania moczu, zaparc, zaburzeń czynności seksualnych, psychicznych i funkcji poznawczych. Leczenie rzutu choroby opiera się na podawaniu GKS najczęściej w postaci metyloprednizolonu dożylnie. Celem takiego postępowania jest łagodzenie następstw nawrotu.

Obecnie nie istnieje lek, który umożliwiłby całkowite wyleczenie choroby. Celem obecnych terapii SM jest NEDA (z ang. *no evident disease activity*), czyli brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby zdefiniowany na podstawie kryteriów klinicznych i MRI. Brak rzutów choroby, utrzymującej się progresji niepełnosprawności i aktywności w MRI opisuje się jako NEDA-3. W leczeniu SM stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby stanowiące najlepszą strategię terapeutyczną.

Celem powyższej terapii jest zmniejszenie częstości oraz ciężkości rzutów choroby oraz ograniczenie pojawiania się nowych zmian w OUN. Ponadto, DMD korzystnie wpływają na spowolnienie procesu postępu niepełnosprawności, a tym samym gwarantują pożądany obecnie efekt w postaci osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie - brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (NEDA).

Mimo dość dużego wachlarza opcji terapeutycznych w leczeniu SM, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna leczenia o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, oraz o schemacie dawkowania i sposobie podawania, które zwiększyłyby wygodę pacjenta, przyczyniając się do niepomijania dawek leku i utrzymania pacjenta na terapii.

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w polskich warunkach odbywa się w ramach dwóch programów lekowych: „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” – Załącznik B.29., określający uprawnienia do refundacji interferonu beta 1a i 1b, peginterferonu beta 1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu oraz alemtuzumabu; oraz „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” – Załącznik B.46., określający uprawnienia do refundacji natalizumabu i fingolimodu.

Wśród leków zalecanych do leczenia 1 linii aktualnie refundowane są preparaty: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru i teryflunomid. Do terapii tymi substancjami włączani są pacjenci, u których w ciągu roku poprzedzającego kwali-

fikację wystąpił rzut kliniczny lub w obrazie MRI pojawiło się nowe ognisko wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego (Gd+) oraz którzy uzyskali ≥ 10 pkt w systemie punktacji uwzględniającym czas trwania choroby, liczbę rzutów w ostatnim roku i stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym.

U chorych z częściową nieskutecznością terapii w programie B.29 przy wystąpieniu rzutów klinicznych lub zmian w MRI (spełnienie jednego z kryteriów) możliwa jest zmiana leczenia na inny lek 1 linii. Populacja chorych z programu lekowego z częściową nieskutecznością 1 linii leczenia częściowo pokrywa się z populacją z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia zgodnie z definicją z wytycznych PTN (1 rzut i 1 zmiana T1 Gd(+) w MRI) [REDACTED]

Wystąpienie u pacjenta szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby – rozpoznawanej, jeżeli u chorego wystąpiły ≥ 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o min. 2 pkt) oraz w badaniu MRI obecna była >1 nowa zmiana GD(+) lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie ≥ 9 zmian) kwalifikuje pacjenta do rozpoznania choroby w postaci RES i do refundacji alemtuzumabu (jeśli kryteria zostały spełnione w okresie roku przed kwalifikacją) w ramach programu B.29 oraz fingolimodu lub natalizumabu (w tym ostatnim przypadku pod warunkiem braku obecności przeciwciał anti-JCV) – w ramach programu B.46. [REDACTED]

Natomiast pacjenci, u których występuje całkowita nieskuteczność 1 linii leczenia, czyli tacy u których w ocenie skuteczności dokonanej po co najmniej rocznym leczeniu interferonem beta, peginterferonu beta 1a, octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu, stwierdzono wystąpienie ≥ 2 rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1-2 pkt. w zakresie 1-2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w ≥ 4 układach funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS >2 pkt) oraz w badaniu MRI obecność >1 nowej zmiany Gd (+) albo >2 nowych zmian w sekwencji T2 (w sumie ≥ 9 zmian) spełniają kryteria kwalifikujące do refundacji 2 linii leczenia tj. terapii natalizumabem (pod warunkiem braku stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV) i fingolimodem. [REDACTED]

Odnalezione wytyczne krajowe i międzynarodowe w populacji chorych z aktywnością choroby mimo leczenia, zalecają zastosowanie fingolimodu, natalizumabu i alemtuzumabu. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczne opisują populację z aktywnością choroby mimo leczenia (SOT) szerszej niż pozwala na to obowiązujący program lekowy B.46 – tj. wystarczy już jeden rzut oraz 1 zmiana T1 Gd(+) do włączenia wysoce efektywnej terapii 2 linii. Polscy eksperci apelują już od kilku lat o wprowadzenie analogicznych zapisów do kryteriów kwalifikacji do 2 linii leczenia, co udostępniłoby te leki szerszej grupie chorych. Obecnie bowiem kryteria te są bardzo wymagające – zgodnie z wymogami programu lekowego tylko rzut ciężki lub 2 umiarkowane w połączeniu z co najmniej 2 zmianami T1 Gd(+) (lub 3 nowymi w T2) umożliwiają otrzymywanie leków zaleca-

nych przez międzynarodowe wytyczne kliniczne do stosowania w populacji z aktywnością choroby mimo leczenia.

W Polsce, część z pacjentów niekwalifikująca się jeszcze do 2 linii (brak całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia), pomimo wystąpienia rzutu klinicznego i zmian rezonansowych leczona jest kolejnymi lekami 1 linii, w ramach stwierdzenia częściowej nieskuteczności dotychczasowej terapii w programie B.29.

Proponowany program lekowy odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów, którzy obecnie mają bardzo trudny dostęp do leczenia lekami 2 linii

[REDACTED]

Istnieje także niezaspokojona potrzeba zdrowotna wśród pacjentów z SM, dostępu do takiego leczenia, które zapewni wysoką skuteczność, ale będzie łatwe w stosowaniu i nie będzie wymagać częstego dawkowania (ryzyko pominięcia dawki – co ma przełożenie na efekty terapii) czy konieczności hospitalizacji w celu podania leku lub częstych wizyt w szpitalu lub AOS w celu monitorowania leczenia. Dostępne leki stosowane bez przerwy i działające nieselektywnie, powodują również ciągłą immunosupresję, co naraża pacjentów na wystąpienie infekcji i zwiększenie ryzyka nowotworów.

Dobór populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]



Oceniana interwencja

Interwencję stanowi kladrybina w tabletkach. (MAVENCLAD®) – nowy lek zarejestrowany pod koniec sierpnia 2017 roku przez EMA, do stosowania u dorosłych chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności (HDA). Postać HDA dotyczy pacjentów, u których odnotowuje się występowanie jednego rzutu choroby w poprzednim roku i co najmniej jednej zmiany T1 Gd(+) lub ≥ 9 zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD lub występowanie ≥ 2 rzutów choroby w poprzednim roku niezależnie od leczenia DMD. MAVENCLAD® charakteryzuje się innowacyjnym, selektywnym mechanizmem działania – w przeciwieństwie do innych dostępnych leków nie powoduje ciągłej immunosupresji, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia i zakażeń. Wywiera długotrwały efekt poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą - limfocyty T i B i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego (tzw. SIRT). Celem działania kladrybiny w tabletkach jest zaburzenie kaskady procesów immunologicznych, które doprowadzają do uszkodzenia osłonek otaczających komórki nerwowe w OUN.

Produkt leczniczy MAVENCLAD® jest doustnym lekiem stosowanym w terapii SM cechującym się długotrwałym efektem utrzymującym się do 4 lat z maksymalną długością terapii trwającą maksymalnie 20 dni. Jedną z najważniejszych zalet ocenianej interwencji jest łatwość stosowania. MAVENCLAD® jest dostępny w postaci

10 mg tabletek i podawany jest w prostym schemacie dawkowania raz lub dwa razy dziennie (w zależności od masy ciała) przez maksymalnie 20 dni w ciągu dwóch lat. W pierwszym roku stosowany jest tylko przez maksymalnie 10 dni, w dziennej dawce 10-20mg. W drugim roku leczenie jest powtarzane – pacjent przyjmuje tabletki przez kolejne maksymalnie 10 dni, tak że skumulowana dawka wynosi 3,5 mg/kg w ciągu dwóch lat. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w kolejnych dwóch latach, a efekt terapii utrzymuje się do 4 lat. Dzięki takiemu korzystnemu dawkowaniu leku, które jest wygodniejsze i łatwiejsze z punktu widzenia pacjenta, chorzy mają szansę na bardziej rzetelne stosowanie się do zaleceń lekarskich i przestrzeganie zasad terapii, co bezpośrednio wpłynie na efekt leczenia. MAVENCLAD® odpowiada na potrzebę usprawnienia leczenia chorych na SM zmniejszając częstość wizyt w szpitalu związanych z koniecznością leczenia i monitorowania terapii.

Dobór komparatorów

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz kryteria refundacyjne w Polsce należy przyjąć jako komparatory dla kladrybiny w tabletkach: leki stosowane w populacji RES (natalizumab, fingolimod i alemtuzumab) oraz SOT, w tym drugim przypadku obejmując zarówno leki 1 linii stosowane w ramach częściowej nieskuteczności dotychczasowego leczenia (interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru i teryflunomid), jak i leki 2 linii (natalizumab i fingolimod), stosowane w przypadku całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia (całkowita nieskuteczność 1 linii - kryteria kwalifikacji do 2 linii) oraz placebo

celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniach RCT.

Ze względu na brak jednej, powszechnie obowiązującej definicji subpopulacji pacjentów składających się na RRMS o dużej aktywności choroby, w ramach komparatorów dla wnioskowanej interwencji należy rozważyć wszystkie leki stosowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego, które mogą zastępować kladrybina w tabletkach w sytuacjach klinicznych zgodnych z wnioskowanym programem lekowym. Należy poddać je ocenie w dostępnych podgrupach populacji o dużej aktywności choroby, tak jak zostały zdefiniowane w poszczególnych badaniach klinicznych, bazując na dostępnych danych. Podobne podejście zastosowano w agencji NICE dokonując oceny leku MAVENCLAD®.

Zakres analiz

W związku z wnioskiem o refundację produktu MAVENCLAD® zostanie przeprowadzona pełna analiza HTA, obejmująca systematyczny przegląd danych naukowych w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku, porównawcza analiza efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia.

Analizy zostaną przeprowadzone w oparciu o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wy-

tyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0.

Analiza kliniczna

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – populację docelową dla leku MAVENCLAD®

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **Interwencja** (I, z ang. *Intervention*) – kladrybina w tabletkach.
- **Komparator** (C, z ang. *Comparison*) – placebo, interferon beta-1, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod.
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *Outcome*) – przeżycie całkowite, roczny wskaźnik

rzutów (ARR), brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), pacjenci wolni od rzutów, czas do pierwszego rzutu, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3- i 6 miesięcy), aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, utrata objętości tkanki mózgowej, konieczność leczenia ratunkowego, jakość życia (PROs), zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, bezpieczeństwo.

- **Rodzaj włączanych badań** (S, z ang. *Study*) – Kladrybina w tabletkach: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT. Porównanie pośrednie: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, placebo), oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kladrybina w tabletkach) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kladrybina w tabletkach) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia kladrybiną w tabletkach jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych;
- 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego MAVENC-

LAD® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016)

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania kladrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) o dużej aktywności (HDA, z ang. *High Disease Activity*), zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (szczegóły w rozdziale 11.15).

2 Opis problemu zdrowotnego

- Stwardnienie rozlane jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Podział SM uwzględnia postać rzutowo-remisyjną i formy postępujące. Najczęściej występuje RRMS (85% chorych) (rozdział 2.1)
- Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana, uważa się, że podłoże choroby stanowi kombinacja czynników genetycznych i środowiskowych. Patofizjologia SM uwzględnia wzajemne oddziaływanie trzech głównych procesów: odpowiedzi immunologicznej, stanu zapalnego i neurodegeneracji (rozdział 2.2)
- Rozpoznanie choroby stawiane jest w oparciu o wynik obrazowania rezonansu magnetycznego przy użyciu zmodyfikowanych w 2017 roku kryteriów McDonalda uwzględniających rozsianie zmian w czasie i przestrzeni (rozdział 2.3)
- Narzędziem służącym do oceny poziomu progresji choroby jest skala EDSS, która odzwierciedla poziom niepełnosprawności chorych. Punktacja powyższej skali mieści się w zakresie od 0 (brak niepełnosprawności) do 10 (zgon) (rozdział 2.4).
- Obraz kliniczny stwardnienia rozlanego charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby z następującymi okresami remisji objawów. Szacuje się, że 80% przypadków RRMS z czasem ulegnie progresji do postaci SPMS, która charakteryzuje się trwałą niepełnosprawnością bez widocznych rzutów choroby lub remisji. Często objawy schorzenia dotyczą występowania zaburzeń czuciowych, wzrokowych oraz ruchowych z towarzyszącym przewlekłym zmęczeniem (rozdział 2.5, 2.6).
- W Polsce stwardnienie rozlane dotyczy 40-60/100 000 osób. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni (rozdział 2.7).

- Zgodnie z danymi NFZ oszacowano roczne koszty hospitalizacji pacjentów z SM na kwotę przekraczającą 40 tysięcy złotych. Uważa się, że w związku ze specyfiką podawania i monitorowania terapii kladrybiną w tabletkach może ona korzystnie wpłynąć na całkowite koszty hospitalizacji chorych. Szczegółowe informacje na temat problemu zdrowotnego w tekście poniżej (rozdział 2.8).
- Różnorodność objawów i stopień zaawansowania dolegliwości znacznie wpływają na jakość życia pacjentów. Osoby dotknięte SM borykają się z licznymi utrudnieniami w sferze fizycznej, jak również psychicznej i społecznej. Nie ulega wątpliwości, że choroba znacznie wpływa na pracę zawodową, relacje towarzyskie i rodzinne, a tym samym obniża jakość życia (rozdział 2.9).
- Leczenie stwardnienia rozsianego jest złożone i wymaga współpracy wielu specjalistów. Terapia opiera się na zwalczaniu uciążliwych objawów, nie doprowadzając do całkowitego wyleczenia. Obecnie brak jednego, powszechnie obowiązującego algorytmu postępowania w leczeniu chorych na MS (rozdział 2.10).

2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G.35)

Stwardnienie rozsiane (SM, z łac. *Sclerosis Multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii (*Członkowska 2017*).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) stwardnienie rozsiane określone jest kodem G.35. Rozpoznanie zawarte jest wśród chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, opatrzonych kodami G35-G37. Szczegółowa klasyfikacja podana jest w tabeli poniżej (*ICD-10*).

Tabela 1. Identyfikacja chorych z rozpoznaniem ICD-10 G.35 (*ICD-10*).

Symbol	Opis
G35 - G37	Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
G35	Stwardnienie rozsiane
G35.1	Stwardnienie rozsiane:
G35.11	Stwardnienie rozsiane bliżej nieokreślone (BNO)
G35.12	Stwardnienie rozsiane pnia mózgu
G35.13	Stwardnienie rozsiane rdzenia kręgowego

Symbol	Opis
G35.14	Rozsiane
G35.15	Stwardnienie rozsiane uogólnione
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G36.0	Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (zespół Devica)
G36.1	Ostre i podostre krwotoczne zapalenie istoty białej mózgu (zespół Hursta)
G36.8	Inne określone rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu, nieokreślone
G36.9	Rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu, nieokreślone
G37	Inne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
	Stwardnienie rozlane:
G37.0	<ul style="list-style-type: none"> • przyosiowe zapalenie mózgu; • choroba Schildera.
G37.1	Środkowa demielinizacja ciała modzelowatego
G37.2	Mielinoza środkowa mózgu
G37.3	Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego w przebiegu choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego: ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego BNO.
G37.4	Podostre martwicze zapalenie rdzenia kręgowego
G37.5	Stwardnienie koncentryczne (Baló)
G37.8	Inne określone choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
G37.9	Choroby demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego, nieokreślone

W praktyce klinicznej, uwzględniając występującą sekwencję objawów i przebieg kliniczny, wyróżnia się następujące podstawowe postaci stwardnienia rozsianego (*Lublin 2014, Losy 2016, Członkowska 2017*):

- **postać rzutowo-remisyjną**, (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*), dotyczącą 85-90% chorych na początku choroby z czasem postać przechodząca we wtórnie postępującą;
- **pierwotnie postępującą**, (PPMS, z ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*), występującą u około 10% pacjentów na początku choroby;
- **wtórnie postępującą**, (SPMS, z ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) poprzedzoną RRMS, przejście w tą postać następuje po około 10-20 latach;

Wcześniej wyróżniano także postać **postępującą z nakładającymi się rzutami** (PRMS, z ang. *Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis*) w odniesieniu do pacjentów z progresją choroby od początku i nakładającymi się rzutami (PPMS + rzuty) (Członkowska 2017). Jednak obecnie, wystąpienie rzutu choroby w przypadku chorego z progresją objawów, od początku jest traktowane jako PPMS z aktywną chorobą. Natomiast przebieg bez rzutów, uznawany jest za PPMS bez aktywnej choroby, ale z progresją (Lublin 2014).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi MAVENCLAD® jest przeznaczony do stosowania u dorosłych osób z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (ChPL MAVENCLAD® 2018). Postać rzutowa SM charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby manifestujących się objawami klinicznymi (NICE 2017a). W zakresie definicji rzutowego SM wyróżnia się pacjentów z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą postacią choroby z rzutami (EMA 2017). Jak wspomniano, SPMS jest poprzedzone RRMS, z następową stopniową progresją objawów neurologicznych z lub bez rzutów. Nie zdefiniowano jednoznacznych kryteriów przejścia RRMS w SPMS, rozpoznanie to jest stawiane retrospektywnie (Lublin 2014).

Populację docelową dla kładrybiny w tabletkach stanowią pacjenci z chorobą o **dużej aktywności** (HDA, z ang. *High Disease Activity*) potwierdzoną objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Ogólna definicja choroby o dużej aktywności została podana w Charakterystyce Produktu Leczniczego MAVENCLAD® i uwzględnia pacjentów spełniających poniższe kryteria (ChPL MAVENCLAD® 2018):

- jeden rzut choroby w poprzednim roku i co najmniej jedna zmiana T1 Gd (+) lub ≥ 9 zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD (z ang. *Disease Modifying Drugs*);
- ≥ 2 rzutów w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia.

W ostatecznych rekomendacjach NICE uszczegółowiono tę definicję (dodając w zakresie podgrupy z dużą częstością rzutów kryterium rezonansowe), co pozwala wyróżnić dwie podgrupy pacjentów składające się na populację HDA, wskazane jako populacja docelowa dla kładrybiny w tabletkach w ocenie NICE, obejmując pacjentów (NICE 2017a):

- z postacią **agresywną/szybko postępującą/szybko rozwijającą się, ciężka postać choroby SM** (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*) – jeśli wystąpią co najmniej 2 rzuty

w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby i wystąpi co najmniej 1 zmiana w MRI w sekwencji T1 Gd(+), oraz

- **z aktywnością choroby mimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie DMD** (SOT, z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*) – jeśli wystąpi co najmniej 1 rzut w poprzednim roku w trakcie leczenia modyfikującego przebieg choroby i wystąpi co najmniej 1 zmiana w MRI w sekwencji T1 Gd(+) lub co najmniej 9 zmian w sekwencji T2.

W publikacji *Giovanconi 2018* oceniającej skuteczność kladrybiny w tabletkach stosowanej w subpopulacji pacjentów z postacią SM o dużej aktywności choroby zaproponowano dwie definicje HDA uwzględniające wskaźnik rzutów choroby oraz kombinację wskaźnika rzutów oraz zmian MRI umożliwiających zdefiniowanie populacji chorych z wyższym ogólnym wskaźnikiem aktywności choroby. Autorzy badania podzielili chorych na dwie podgrupy określając populację **HRA** (z ang. *High Relapsed Activity*) oraz **HRA + DAT** (z ang. *High Relapsed Activity plus Disease Activity on Treatment*). Populacja HRA dotyczy pacjentów, u których stwierdzono ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatniego roku niezależnie od stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby (wykluczono z tej podgrupy pacjentów spełniających równolegle kryteria DAT). Populację HRA+DAT stanowią chorzy, u których zaobserwowano ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatniego roku, niezależnie od leczenia DMD, oraz pacjenci, u których stwierdzono ≥ 1 rzut choroby w ostatnim roku podczas leczenia DMD i ≥ 1 zmianę Gd(+) w T1 MRI lub ≥ 9 zmian T2 w MRI. Tak zdefiniowana populacja HRA+DAT odpowiada populacji HDA zdefiniowanej w NICE (*NICE 2017a*). Podsumowanie zaproponowanych przez *Giovanconi et al.* definicji populacji HDA zostały przedstawione w tabeli poniżej (*Giovanconi 2018*).

Tabela 2. Definicje populacji HRA i HRA+DAT (*Giovanconi 2018*).

postać	ostatni rok		wyjściowe MRI		podsumowanie
	DMD	rzuty	zmiany Gd+	zmiany w T2	
HRA	tak/nie	≥ 2	każda liczba	każda liczba	pacjenci z ≥ 2 rzutami w ostatnim roku, niezależnie od leczenia DMD
DAT	tak	≥ 1	≥ 1	≥ 9	<u>HRA+DAT:</u> pacjenci z ≥ 2 rzutami w ostatnim roku, niezależnie od leczenia oraz pacjenci z ≥ 1 rzutem w ostatnim roku podczas DMD i ≥ 1 zmiana Gd(+) T1 lub ≥ 9 zmian w T2

Ze względu na różnorodność definicji poszczególnych populacji pacjentów HDA, w niniejszym dokumencie przyjęto określenia przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego MAVENCLAD® i NICE.

Szczegółowe informacje na temat kryteriów poszczególnych subpopulacji zostały przedstawione w dalszej części raportu.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia choroby nie została do tej pory szczegółowo poznana. Wiele badań klinicznych wskazuje na pochodzenie autoimmunologiczne z wtórną neurodegeneracją (Członkowska 2017). Powszechnie uważa się, że u podłoża stwardnienia rozsianego leży zaburzenie kontroli i równowagi układu immunologicznego doprowadzające do aktywacji komórek T. W szczególności, znaczną rolę w patologicznym procesie przypisuje się swoistym dla białek mieliny, autoreaktywnym komórkom T CD4+, wytwarzającym interferon gamma (IFN gamma) albo interleukinę 17 (IL-17) (Zawada 2012).

Demielinizacja

Pomimo braku wystarczających dowodów pozwalających na precyzyjne określenie etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, nie ma wątpliwości, że u podłoża tej choroby leży przede wszystkim demielinizacja. Ostry proces zapalny powoduje nadmierną agregację molekuł do śródbłonna kapilar mózgowych i rdzenia kręgowego, co pozwala leukocytom przekroczyć barierę krew-mózg oraz dostać się do tkanki ośrodkowego układu nerwowego. Limfocyty pochodzące z obwodowego układu krążenia są zaprogramowane do rozpoznawania antygenów mieliny. Po zapoczątkowaniu takiej kaskady zdarzeń dochodzi do aktywacji limfocytów T CD4+ i CD8+, co doprowadza do rozpoznawania przez nie epitopów składników podstawowych białek mieliny. W reakcji uczestniczą również cytokiny aktywujące makrofagi OUN. Makrofagi prezentują antygeny mieliny limfocytom T, co w dalszym ciągu nasila reakcję prozapalną. Kaskada tych reakcji doprowadza do kolejnej produkcji cytokin, chemokin i innych mediatorów zapalenia, jak tlenek azotu, które wzmacniają immunologiczną reakcję skierowaną przeciwko białkom mieliny, oligodendrocytom, a nawet aksonom. Ta skomplikowana reakcja skutkuje postępującą utratą mieliny i ekspozycją leżącego poniżej aksonu. Utrata osłonki utrudnia przewodnictwo potencjałów czynnościowych. Ostatecznie kliniczne objawy SM obrazują zmianę lub utratę przewodnictwa aksonalnego (Frohman 2011).

Czynniki genetyczne i środowiskowe

Wśród przyczyn SM należy wyróżnić wpływ czynników genetycznych związanych z układem HLA (z ang. *Human Leukocyte Antigens*), genów dla receptorów komórek T (TCR, z ang. *T-Cell Receptor*) oraz endogennych retrowirusów obecnych w ludzkim genomie (HERV, z ang. *Human Endogenous RetroVirus*).

Obserwuje się znacznie częstsze występowanie tego schorzenia wśród krewnych. Około 10-15% przypadków SM występuje rodzinie. Odnotowano kilka regionów DNA, które mogą być potencjalnie związane z rozwojem tej choroby. Szczególnie istotny związek zaobserwowano w przypadku genów głównego układu zgodności tkankowej klasy II chromosomu 6p21.3: HLA-DRB1*1501. W populacji kaukaskiej zwiększone ryzyko SM związane jest z haplotypem DR2: DR2a (DRB5*0101) i DR2b (DRB1*1501) (Zawada 2012). Uważa się, że w etiologii neurodegeneracji mogą brać udział także czynniki środowiskowe jak np. infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe, lokalizacja geograficzna oraz niedobór witaminy D3. Związek przyczynowo-skutkowy rozwoju SM wynikającego z infekcji nie został do końca wyjaśniony (Zawada 2012).

Infekcje bakteryjne

Przyczyną zaburzeń obserwowanych w SM, w odpowiedzi na infekcję bakteryjną, może być zjawisko mimikry molekularnej, w której antygen gospodarza jest mylnie rozpoznawany przez układ immunologiczny, jako obcy i rozpoczyna się kaskada reakcji doprowadzająca do rozwoju choroby. Wśród patogenów o potencjalnym związku z neurodegeneracją wyróżnia się *Chlamydia pneumoniae*. Bakteria posiada zdolność do zmiany funkcji immunologicznej komórki na korzyść utrzymywania się drobnoustroju w organizmie, co przyczynia się do progresji przewlekłych chorób zapalnych. Istnieje także możliwość asocjacji między infekcją bakterią *Porphyromonas gingivalis* a rozwojem chorób autoimmunologicznych. Zgodnie z teorią molekularnej mimikry podejrzewano również związek *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) z SM. Zdaniem niektórych badaczy istotne znaczenie w etiologii stwardnienia rozsianego może mieć zakażenie gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*), który produkuje superantygeny aktywujące nieswoiste komórki CD4+ mające zdolność do reakcji skierowanej na podstawowe białko mieliny (Zawada 2012).

Infekcje grzybicze

W badaniach analizujących związek między zakażeniami grzybiczymi a stwardnieniem rozsianym wykazano z kolei niszczący wpływ na astrocyty i oligodendrocyty OUN wywołany przez uwalniane toksyny, doprowadzający do stopniowej degradacji układu nerwowego. Wyniki badań klinicznych dowiodły znaczenia drożdży *Candida* w patogenezie SM (Zawada 2012).

Infekcje wirusowe

W etiologii stwardnienia rozsianego doszukuje się także roli zakażenia wirusowego, które wywołuje odpowiedź immunologiczną doprowadzając do powstania plak demielinizacyjnych. Wśród potencjalnych patogenów odpowiedzialnych za uszkodzenia OUN najczęściej wymienia się zakażenie ludzkim wirusem herpes 6 (HHV-6), wirusem Ebsteina-Barra (EBV), wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz ludzkim endogennym retrowirusem (HERV). Wirus HHV 6 odpowiadający za aktywację subpopulacji limfocytów LiTh1 może odgrywać istotną rolę w pogorszeniu przebiegu SM. U pacjentów, którzy w dzieciństwie chorowali na mononukleozę zakaźną może dojść do ciągłej wirusowej reaktywacji EBV, co w konsekwencji jest podłożem immunopatologii doprowadzającej do stwardnienia rozsianego. Dane epidemiologiczne zwracają uwagę na duży odsetek pacjentów z ospą wietrzną lub półpaścem, u których następnie rozwinęło się SM. Patogen posiada szczególne cechy charakterystyczne jak np. długi okres utajenia oraz neurotropizm, które sugerują możliwość udziału wirusa w etiopatogenezie choroby. Ludzki endogenny retrowirus również może być czynnikiem sprawczym w chorobach o podłożu zapalnym. Stwierdzono dwa typy wirusów: HERV-H i HERV-W, których białka mają neuropatogenne działanie (*Zawada 2012*).

Niedobór witaminy D3

Uważa się, że w procesie demielinizacji może brać udział witamina D3, która wraz z lokalizacją geograficzną, a tym samym ze stopniem nasłonecznienia, może znacząco wpływać na progresję choroby. Istnieje koncepcja głosząca, że ryzyko wystąpienia SM koreluje z ekspozycją na promieniowanie słoneczne i stężeniem witaminy. Autorzy badań wykazali, że wśród pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, nawet we wczesnych fazach choroby, oznaczano niskie poziomy witaminy D3. Sugeruje się, że witamina ma wpływ na przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku przeciwzapalnym, szczególnie wzmacniając regulacyjną funkcjonalność komórek T (*Zawada 2012*).

2.3 Rozpoznanie

W diagnostyce stwardnienia rozsianego szczególną rolę pełni badanie rezonansu magnetycznego. Metoda ta charakteryzuje się dużą czułością, a przy jej użyciu możliwe jest uwidocznienie ognisk w mózgowiu u około 95% chorych na SM. Zmiany demielinizacyjne widoczne są najlepiej w sekwencji T2 i PD jako zwiększenie intensywności sygnału. Zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego mogą być obecne w półkulach mózgu, mózdzku i pniu mózgu, a także ciele modzelowatym i rdzeniu kręgowym

(Bartosik-Psujek 2012). W ramach diagnostyki stwardnienia rozsianego przeprowadza się także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie potencjałów wywołanych (Macdonell 2011). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, z ang. *Cerebrospinal Fluid*) polega na badaniu ogólnym oraz oznaczeniu stężenia immunoglobulin G (IgG) i albumin w celu określenia indeksu IgG (w SM zwykle > 0,7). Ponadto, należy wykazać obecność lub brak prążków oligoklonalnej IgG. W zakresie diagnostyki stwardnienia rozsianego oznaczamy również poziom IgG i obecność prążków oligoklonalnych w surowicy krwi żyłnej. Wykazanie obecności prążków w CSF z równoczesnym brakiem we krwi żyłnej wskazuje na specyficzną dla układu nerwowego reakcję immunologiczną, która jest typowa dla stwardnienia rozsianego (ale nie patognomoniczna) (Bartosik-Psujek 2012).

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny stwardnienia rozsianego oraz dynamiczny przebieg choroby, nie istnieje jeden test, który byłby wystarczająco dobry do postawienia pewnego rozpoznania. Konieczne stało się opracowanie schematu diagnostycznego uwzględniającego informacje kliniczne i laboratoryjne dotyczące pacjenta. Pierwsze kryteria diagnostyczne powstałe w celu uproszczenia rozpoznania SM zostały sformułowane w 1965 roku przez Schumachera. Autorzy publikacji wprowadzili, akceptowalną do dziś, zasadę rozsiania objawów choroby w czasie i przestrzeni, charakterystyczną dla postaci rzutowo-remisyjnej (Ziółkiewicz 2011).

W 1983 roku Poser i wsp. sformułowali kryteria rozpoznania SM szeroko stosowane w praktyce klinicznej, oparte przede wszystkim na podstawie obserwacji klinicznej występowania kolejnych rzutów choroby. Kryteria definiowały pięć głównych grup rozpoznania: klinicznie pewne, rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (pewne SM), klinicznie prawdopodobne, rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (prawdopodobne SM) oraz brak możliwości rozpoznania SM (Ziółkiewicz 2011):

- **postać klinicznie pewna** – dwa oddzielne rzuty choroby i dwie klinicznie udokumentowane ogniska zmian demielinizacyjnych lub dwa rzuty choroby, klinicznie udokumentowane ognisko demielinizacyjne i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska zmian;
- **rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (pewne SM)** – dwa rzuty choroby; kliniczne lub parakliniczne udokumentowane ogniska zmian i obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub jeden rzut choroby, klinicznie udokumentowany dowód na dwa oddzielne ogniska zmian i obecność prążków oligoklonalnych lub jeden rzut choroby, kliniczny dowód na obecność jednego ogniska zmian i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska oraz stwierdzenie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym;

- **postać klinicznie prawdopodobna** – dwa rzuty choroby i klinicznie udokumentowane ognisko zmian lub jeden rzut choroby i klinicznie udokumentowane dwa oddzielne ogniska zmian lub jeden rzut choroby, klinicznie udokumentowane ognisko zmian i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska zmian;
- **rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (prawdopodobne SM)** – dwa rzuty choroby i obecność prążków oligoklonalnych w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (Poser 1983).

Definicje podane przez Posera określały rzut choroby jako pojawienie się objawu lub zespołu objawów zaburzeń neurologicznych trwających dłużej niż 24 godziny, które mogły być subiektywne i zgłaszane przez pacjenta bez konieczności obiektywnego potwierdzenia przez lekarza. Objawy neurologiczne zaobserwowane podczas badania neurologicznego przeprowadzonego przez doświadczonego lekarza uznawano za kliniczny dowód obecności zmiany. Wykazanie, za pomocą różnych testów i procedur, obecności ognisk zmian w OUN, które nie powodują pojawienia się objawów klinicznych, ale które w przyszłości mogą spowodować zaburzenia neurologiczne, zdefiniowano jako parakliniczne dowody świadczące o obecności zmian w OUN. W tabeli poniżej podsumowano kryteria rozpoznania SM wg Posera (Poser 1983).

Tabela 3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg Posera (Poser 1983).

Kategoria	Rzuty (n)	Dowody kliniczne	Dowody parakliniczne	CSF OB/IgG [^]
Postać klinicznie definitywna SM				
A1	2	2		
A2	2	1 i	1	
SM rozpoznawany na podstawie badań laboratoryjnych – postać definitywna				
B1	2	1 lub	1	+
B2	1	2		+
B3	1	1 i	1	+
Postać prawdopodobna SM				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1 i	1	

Kategoria	Rzuty (n)	Dowody kliniczne	Dowody parakliniczne	CSF OB/IgG [^]
SM rozpoznawany na podstawie badań laboratoryjnych – postać prawdopodobna				
D1	2			+

CSF płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *Cerebrospinal Fluid*);

OB. prążki oligoklonalne (z ang. *Oligoclonal Bands*);

IgG immunoglobulina G;

[^] prążki oligoklonalne lub podwyższony poziom IgG.

International Panel on MS Diagnosis (PANEL) w 2000 roku wydał nowe kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego sformułowane pod nadzorem W. Iana McDonalda. Pierwsze wydanie zostało opublikowane na łamach czasopisma *Annals of Neurology* w 2001 r., ale ze względu na nowe doniesienia naukowe dotyczące rozpoznawania SM, ponowne obrady Panelu odbyły się kolejno w 2005 i 2010 roku, czego efektem było opracowanie aktualizacji schematu diagnostycznego (Ziółkiewicz 2011). Eksperti uznali, że koncepcja oryginalnych kryteriów McDonalda z 2001 roku oraz późniejsza zaktualizowana wersja z 2005 roku są wciąż istotne i umożliwiają rozpoznanie stwardnienia rozsianego opierając się na obiektywnym uwidocznieniu rozsiania zmian w czasie i przestrzeni zarówno na podstawie samych danych klinicznych, jak i poprzez ostrożne i ustandaryzowane skojarzenie objawów klinicznych ze zmianami obrazowymi w MRI. Jednakże, obecnie Panel rekomenduje wdrożenie modyfikacji kryteriów McDonalda w odniesieniu do użycia i interpretacji kryteriów w obrazowaniu dla wieloczesowości (DIT, z ang. *dissemination in time*) i wieloogniskowości (DIS, z ang. *dissemination in space*). Głównym celem powyższych zmian było uproszczenie procesu diagnostycznego ze zmniejszeniem liczby wymaganych badań MRI (Polman 2011). Dotychczas używane kryteria diagnostyczne dla stwardnienia rozsianego zostały opublikowane przez Polman *et al.* w 2010 roku. Doniesienia naukowe sugerowały, że aktualizacja może nie zapewniać już wiarygodnych wytycznych postępowania, dlatego eksperci podjęli próbę ich zweryfikowania.

Ostatnia publikacja kryteriów McDonalda została uaktualniona przez *International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis* w 2017 roku (Thompson 2018). Kryteria te opisują rozsianie w przestrzeni (DIS), ale też odnoszą się do rozsiania w czasie (DIT). Kryterium dla wieloogniskowości stanowi wykazanie w badaniu rezonansu magnetycznego obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym) (Thompson 2018).

Kryteria wieloczesowości SM oparte są przede wszystkim na obrazowaniu w MRI (Thompson 2018):

- jednoczesne pojawienie się zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego i nie wykazujących takiego wzmocnienia, lub
- nowa zmiana hiperintensywna w sekwencji T2 lub wzmacniana po kontraście gadolinowym uwidoczniła w kontrolnym MRI w porównaniu z wyjściowym badaniem (*Thompson 2018*).

Aktualizacja kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 roku różni się od poprzednich wyróżnionymi poniżej punktami:

- 1) u pacjentów z obrazem klinicznym odpowiadającym postaci CIS (z ang. *Clinically Isolated Syndrome*) i spełniających kliniczne oraz rezonansowe kryteria rozsiania w czasie i przestrzeni, gdy nie istnieje inna przyczyna objawów, stwierdzenie specyficznych prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (przy braku innych nieprawidłowości w PMR) pozwala na postawienie rozpoznania stwardnienia rozsianego. Zalecenie stanowi dodatek do wcześniejszych kryteriów.
- 2) objawowe i bezobjawowe zmiany w MRI mogą być brane pod uwagę przy określaniu rozsiania w przestrzeni lub czasie. Zmiany w rezonansie dotyczące nerwu wzrokowego u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego wydają się być wyjątkami, a ze względu na niewystarczające dowody naukowe, nie mogą spełniać kryteriów McDonalda;
- 3) zmiany korowe i na pograniczu istoty białej i szarej (z ang. *juxtacortical*) spełniają kryteria rezonansowe dotyczące rozsiania w przestrzeni. Wg kryteriów z 2010 roku zmiany korowe nie spełniały założeń MRI dla rozsiania w przestrzeni;
- 4) kryteria diagnostyczne dla pierwotnie postępującej postaci SM z 2017 roku pozostały takie same jak z 2010 roku z wyjątkiem usunięcia rozróżnienia między objawowymi a bezobjawowymi zmianami w MRI i możliwości uwzględnienia korowych zmian;
- 5) w chwili rozpoznania należy określić tymczasowy przebieg choroby oraz jej aktywność w oparciu o dane z poprzedniego roku. Postać choroby powinna być okresowo poddawana ponownej ocenie w oparciu o aktualne informacje. Zalecenie stanowi dodatek do wcześniejszych kryteriów (*Thompson 2018*).

Tabela 4. Kryteria McDonalda (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego (*Thompson 2018*).

Objawy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie SM
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • ≥ 2 ogniska potwierdzone obiek- 	Nie są wymagane [^]

Objawy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie SM
tywnie w badaniu neurologicznym	
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym* 	Nie są wymagane [^]
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazujące na różne lokalizacje zajęcia w OUN lub przez zmiany w MRI
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • ≥ 2 ognisk potwierdzonych obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie czasowe manifestowane przez dodatkowy rzut choroby lub w MRI lub nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazujące na różne lokalizacje zajęcia OUN lub przez MRI oraz rozsianie w czasie manifestowane dodatkowym rzutem choroby lub w MRI lub nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR
[^] nie są wymagane dodatkowe badania do wykazania rozsiania w czasie i przestrzeni. Jednak, w przypadku niejasności powinno zostać przeprowadzone MRI rdzenia kręgowego lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;	
[*] jak również jednoznaczne dane z wcześniejszych badań dowodzące o wcześniejszym rzucie choroby dotyczącym zmiany w odrębnej lokalizacji anatomicznej;	

Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U chorego z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia przedstawione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane” (Członkowska 2017).

Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego obrazuje rosnące znaczenie rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu tego schorzenia. Standardowe badanie MRI mózgowia i rdzenia kręgowego składa się z sekwencji przedstawiających różnice między poszczególnymi tkankami. W stwardnieniu rozsianym badanie rezonansu obejmuje ocenę obrazów w sekwencji T1 i T2-zależnych oraz po podaniu środka cieniującego. Obrazy T2-zależne mogą ujawnić patologiczne procesy przebiegające z obrzękiem. Opcja FLAIR (z ang. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), stanowiąca odmianę obrazowania T2, pozwala na uwidocznienie zmian okołokomorowych i przykomorowych, a także ułatwia dokładną ocenę liczby i objętości zmian. W ustaleniu rozpoznania i monitorowaniu efektów leczenia skuteczne jest badanie MRI po podaniu dożylnego środka cieniującego opartego na gadolinie, który odpowiada za skrócenie obrazowania T1-zależnego. Obecność czynnego procesu zapalnego związanego ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg powoduje, że zmiany po podaniu gadolinu mogą być widoczne jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. W celu ujednoczenia protokołu badania stosowanego w diagnostyce przy podejrzeniu choroby jak i w jej monitorowaniu, konsorcjum

zrzeszające ośrodki zajmujące się SM uznało, jako kluczowe stosowanie odpowiednio silnego pola (co najmniej 1,5T) oraz wykonywanie przekrojów co 3 mm przy standardowym kącie nachylenia i bez odstępów (Sicotte 2012). Zarówno ostre jak i przewlekłe zmiany w stwardnieniu rozsianym są najlepiej widoczne przede wszystkim w sekwencji T2 i PD na przekroju strzałkowym. Ogniska zmian najczęściej mają charakter okrągły lub obły, a ich wielkość mieści się w zakresie od kilku milimetrów do >1 cm średnicy. Najczęściej zmiany SM są widoczne w istocie białej okołokomorowo (zajmując również ciało modzelowate), regionach korowo-podkorowych i podnamiotowo. Samodzielne ogniska hiperintensywności, sąsiadujące z rogiem dolnym komory bocznej, stanowią często spotykane zjawisko rzadko towarzyszące innym chorobom. W tabeli poniżej zestawiono cechy zmian w mózgu charakterystyczne dla rozpoznania stwardnienia rozsianego (Fazekas 1999).

Tabela 5. Porównanie cech charakterystycznych zmian w mózgu w stwardnieniu rozsianym (Fazekas 1999, Potemkowski 2008).

Autor	Cecha
Paty 1988	<ul style="list-style-type: none"> 4 ogniska uszkodzenia istoty białej (o średnicy $\geq 3\text{mm}$) w obrazach T2-zależnych, lub 3 ogniska, z których jedno umiejscowione jest przykomorowo.
Fazekas 1988	trzy lub więcej ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i przynajmniej dwie z cech charakterystycznych zmian : <ul style="list-style-type: none"> wielkość > 5 mm; sąsiedowanie z częścią środkową komory; lokalizacja podnamiotowa.
Barkhof 1997 (z modyfikacją Tintore 2000)	<ul style="list-style-type: none"> przynajmniej jedna zmiana wzmacniająca po gadolinie; przynajmniej jedna zmiana w okolicy podkorowej mózgu; przynajmniej trzy zmiany w okolicy okołokomorowej; przynajmniej jedna zmiana zlokalizowana podnamiotowo.

W przypadku występowania objawów klinicznych nasuwających podejrzenie SM lub stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w obrazie MRI, w różnicowaniu należy brać pod uwagę:

- zakażenia – bakteryjne (kiła, borelioza), wirusowe (HIV, HTLV I i II);
- choroby naczyń mózgowych – udar mózgu, układowe zapalenie naczyń (np. pierwotne jak choroba Behceta, lub wtórne jak w przebiegu np. toczenia rumieniowatego układowego, zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena i innych układowych chorób tkanki łącznej), malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, choroby mitochondrialne (np. MELAS), chorobę Fabry’ego, migrenę;
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego – związane lub niezwiązane z chorobą naczyń;

- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory – np. chłoniak, glejak, oponiak;
- sarkoidozę;
- leukodystrofie genetyczne – adrenoleukodystofię, leukodystrofię metachromatyczną, chorobę Alexandra, fenyloketonurię i wiele innych;
- związane z wiekiem zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola na obrazie MRI (Członkowska 2017).

2.4 Przebieg choroby, monitorowanie

Przebieg choroby

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia, u 25% chorych postępuje stosunkowo łagodnie. Wy różnia się kilka postaci stwardnienia rozsianego od których w dużej mierze zależy przebieg schorzenia, które w szczegółowy sposób zostały przedstawione w tabeli poniżej (Członkowska 2017, Losy 2016, Lublin 2014).

Tabela 6. Porównanie klasyfikacji postaci SM (Członkowska 2017, Losy 2016, Lublin 2014).

Podział	Postaci
Tradycyjny podział pod względem przebiegu klinicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Rzutowo-remisyjna (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) – przebiegająca z rzutami choroby, dawniej nazywana nawracająco-zwalniającą. W przebiegu tej postaci występują okresy z różną aktywnością choroby, ale definiowana jest przez rzuty z następującą pełną remisją i stabilnym stanem neurologicznym między rzutami. W okresach między rzutami może występować jedynie minimalna progresja, a rzuty mogą pozostawiać pewną utrzymującą się niesprawność. Dotyczy 80-95% chorych na początku choroby. Większość chorych po wielu latach przejdzie w postać SPMS. Aktywność choroby jest opisywana w konkretnym przedziale czasowym np. w okresie jednego roku, na podstawie obrazu klinicznego oraz MRI. Wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego lub nowych albo wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wskazuje na aktywną postać rzutowo-remisyjną. • Wtórnie postępująca (SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis) – jest kontynuacją postaci RRMS, po początkowych rzutach choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie się stanu neurologicznego i narastanie niepełnosprawności. W tym okresie systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji, może przebiegać także z rzutami (postać wtórnie postępująca z rzutami). Nie zdefiniowano jednoznacznych kryteriów przejścia RRMS w SPMS, rozpoznanie to jest stawiane retrospektywnie, przeważnie po 10-20 latach RRMS. • Pierwotnie postępująca (PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis) – stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego występujące od początku choroby, występuje u około 10% pacjentów, rozpoznanie jest stawiane na podstawie obserwacji stanu neurologicznego.

Podział	Postaci
Nowe definicje przebiegu SM zaproponowane w 2004 roku	<ul style="list-style-type: none"> • Postępująca z nakładającymi się rzutami (PRMS, z ang. <i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>) – stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego występujące od początku choroby z okresowymi rzutami (<i>Członkowska 2017, Losy 2016</i>), przy czym obecnie rzadko wyróżniana, a wystąpienie rzutu choroby w przypadku chorego z progresją objawów od początku jest traktowane jako PPMS z aktywną chorobą, natomiast przebieg bez rzutów jako PPMS bez aktywnej choroby, ale z progresją (<i>Lublin 2014</i>).
Warianty SM	<ul style="list-style-type: none"> • Postać aktywna – rozpoznawana na podstawie przebiegu klinicznego lub zmian neuroobrazowych w rezonansie magnetycznym. Progresja zmian obserwowana w MRI nie zawsze wiąże się z pogorszeniem stanu klinicznego. • Postać postępująca – oceniana na podstawie przebiegu klinicznego, nie zostały zdefiniowane jednoznaczne kryteria postępu choroby w badaniu rezonansu magnetycznego. • Postać pogarszająca się – oceniana na podstawie pogorszenia się sprawności w wyniku rzutów i postępowania choroby. • Potwierdzona niesprawność lub postęp choroby – pogorszenie stanu neurologicznego stwierdzone w określonym czasie (np. po 3, 6 lub 12 miesiącach).

Mając na uwadze przedstawione w tabeli postaci SM, w części z nich (RRMS, SPMS, PRMS) charakterystyczne dla przebiegu choroby są tzw. „rzuty”. Rzutem SM określa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, o czasie trwania powyżej 24 godzin i spowodowanie pogorszenia stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS (*Członkowska 2017*). Rzutem nie powinny towarzyszyć objawy gorączki czy infekcji. Jeżeli pogorszenie stanu neurologicznego jest związane z gorączką, infekcją, stresem lub innym czynnikiem to jest to tzw. „pseudorzut” i nie wymaga leczenia kortykosteroidami (*Losy 2016*). Objawy pojawiające się w czasie rzutu mogą przeminąć całkowicie (RRMS), często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zauważalny ubytek neurologiczny. Następne rzuty często prowadzą do narastania niesprawności (SPMS). W diagnostyce różnicowej rzutów SM należy wziąć pod uwagę inne przyczyny pogorszenia stanu neurologicznego jak np. zakażenie, przegrzanie, nadmierny wysiłek fizyczny itd. W 85% przypadków SM rozpoczyna się od postaci rzutowo-remisyjnej, u 20-30% chorych pojawiają się jedynie rzuty choroby, a u pozostałych z czasem może rozwinąć się postać wtórnie postępująca (*Członkowska 2017*).

Pierwsze objawy pojawiające się u chorego składają się na zespół neurologiczny nazywany jako CIS, tj. zespół klinicznie izolowany. Może on przybierać postać izolowanego objawu ogniskowego (75%) lub kilku, wielogniskowych objawów jednocześnie (25%). W większości przypadków (80-90%) można zaobserwować zmiany demielinizacyjne w badaniu rezonansu magnetycznego, które lokalizacyjnie odpowiadają objawom klinicznym. Ponadto, możliwe jest występowanie niemych klinicznie ognisk w mózgu u 60-70% chorych i rdzeniu kręgowym u 30% pacjentów. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wśród CIS wyróżnia się postać aktywną i nieaktywną. W nieaktywnej występuje typowy zespół neurologiczny bez stwierdzenia aktywności w badaniu MRI. Z kolei postać aktywna CIS charakteryzuje się wzmocnieniem typowych zmian demielinizacyjnych po podaniu kontrastu gadolinowego w MRI (Losy 2016).

Aktywność choroby

Duża aktywność choroby jest definiowana przez aktywność kliniczną – wystąpienie rzutów powodujących niesprawność oraz aktywność rezonansową w MRI – obecność zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu w sekwencji T1 (wzmocnienie kontrastem gadolinowym świadczy o aktywnym procesie) lub pojawieniu się nowych zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2. Nie opracowano jednolitych definicji dużej aktywności, ponadto te stosowane w praktyce klinicznej lub badaniach klinicznych ulegały zmianom na przestrzeni ostatnich lat.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego MAVENCLAD® podano definicję populacji chorych z SM o dużej aktywności choroby, która uwzględnia pacjentów (ChPL MAVENCLAD® 2018):

- z jednym rzutem w poprzednim roku i co najmniej jedną zmianą T1 Gd (+) lub ≥ 9 zmianami T2 podczas leczenia innymi produktami DMD;
- z ≥ 2 rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia (ChPL MAVENCLAD® 2018).

W raporcie NICE dotyczącym oceny kladrybiny w tabletkach zaakceptowano ogólną definicję populacji HDA, analogiczną do przedstawionej w badaniu CLARITY. Do podgrupy pacjentów z chorobą o dużej aktywności (HDA, z ang. *High Disease Activity*) zaliczono (NICE 2017a):

- chorych z 2 rzutami w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby (akceptując, że obejmuje ona potencjalnie chorych bez dowodów na obec-

ność ogniska wzmacniającego się gadolinem oraz, że taka definicja była stosowana przy ocenie innych technologii), **lub**

- chorych, z co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku podczas stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby i co najmniej 1 zmianą w MRI w sekwencji T1 wzmacniającą się kontrastem gadolinowym lub co najmniej 9 zmianami w sekwencji T2.

W raporcie NICE przyjęto również bardziej precyzyjne definicje dwóch podgrup składających się na grupę pacjentów z dużą aktywnością choroby – zgodnych z podgrupami w badaniu CLARITY (NICE 2017a):

- **z postacią RES, tj. szybko rozwijającą się ciężką/agresywną postacią SM** (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*) – co najmniej 2 rzuty w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby oraz co najmniej 1 zmianą w MRI w sekwencji T1 wzmacniającą się kontrastem gadolinowym, oraz
- **z SOT (z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*), tj. aktywnością choroby mimo leczenia /brakiem odpowiedzi podczas leczenia DMD** – co najmniej 1 rzut w poprzednim roku w trakcie leczenia modyfikującego przebieg choroby oraz co najmniej 1 zmianą w MRI w sekwencji T1 wzmacniającą się kontrastem gadolinowym lub co najmniej 9 zmianami w sekwencji T2.

Podobnie, Polskie Towarzystwo Neurologiczne wyróżnia dwie podgrupy z dużą aktywnością choroby, w zależności od stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby, na podstawie oceny kryteriów klinicznych i wyników diagnostyki obrazowej (Losy 2016):

- **choroba o aktywności pomimo leczenia** (HDA, z ang. *High Disease Activity Despite Therapy*) odpowiada populacji SOT (SOT, z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*), która dotyczy postaci SM niereagującej na pełen, trwający minimum rok, cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby (DMD). Wg polskich ekspertów za brak odpowiedzi terapeutycznej, kwalifikujący do wdrożenia terapii 2 linii, można uznać sytuację, w której pomimo rocznego leczenia obserwuje się zarówno aktywność kliniczną, jak i rezonansową (≥ 1 rzut choroby i ≥ 1 nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub 2 nowe zmiany T2-zależne) – taka definicja choroby o „dużej aktywności pomimo leczenia” odbiega od kryteriów kwalifikacji do leczenia 2 linii w ramach programu B.46 obowiązującego w warunkach polskich, jednak jest zgodna z programem lekowym przewidzianym dla oceniającej interwencji (MAVENCLAD®). Wg wytycznych oraz zgodnie z wnioskowanym programem,

postać SOT obejmuje zarówno populację 2 linii (całkowita nieskuteczność terapii 1 linii) jak i populację z częściową nieskutecznością 1 linii;

- **postać agresywna SM** (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*) – jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI – w programie lekowym nazwana „**szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby**”.

Autorzy publikacji *Giovanonni et al.*, prezentującej wyniki badania CLARITY w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby, wyróżniają ponadto subpopulację HRA (z ang. *High Relapse Activity*) oraz HRA+DAT (z ang. *Disease Activity on Treatment*). Populacja HRA dotyczy pacjentów, u których stwierdzono ≥ 2 rzutów choroby w ciągu ostatniego roku niezależnie od stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby (bez względu na zmiany rezonansowe), przy czym nie włączono do tej podgrupy chorych spełniających kryterium DAT - ≥ 1 rzut choroby w ostatnim roku podczas leczenia DMD **oraz** ≥ 1 zmiana Gd(+) w T1 MRI lub ≥ 9 zmian T2 w MRI. Populację HRA+DAT stanowią chorzy, u których zaobserwowano ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatniego roku, niezależnie od leczenia DMD, oraz pacjenci ze stwierdzonym ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas leczenia DMD **oraz** ≥ 1 zmianą Gd(+) w T1 MRI lub ≥ 9 zmian T2 w MRI, tak zdefiniowana populacja odpowiada podgrupie HDA (RES + SOT) zdefiniowanej w NICE (*Giovanonni 2018, NICE 2017a*).

Monitorowanie choroby

W celu monitorowania postępu choroby stosuje się skalę obejmującą ocenę niesprawności (EDSS) w zakresie ośmiu układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych (*Członkowska 2017*). Szczegółowe przedstawienie skali znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (*Członkowska 2017*).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego o dużej aktywności choroby

Punkty	Ocena niesprawności
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon (Walczak 2008).

Drugą, stosunkowo często wykorzystywaną skalą jest MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) służącą do oceny układu ruchowego i funkcji poznawczych (Walczak 2008):

- **test szybkości chodu** (T25FW) – ocenia funkcje motoryczne kończyn dolnych, przeprowadzany na odcinku 7,5 m (25 stóp);
- **test 9-hole peg** – badanie ruchomości kończyn górnych, polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach;
- **test dodawania ze słuchu** (PASAT, z ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*) – ocena funkcji poznawczych (Walczak 2008).

W celu monitorowania pacjentów zdarza się korzystać z oceny niepełnosprawności przeprowadzonej przez samego chorego **MSIS – 29** (ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*). Arkusz zawiera 29 pytań dotyczących zaburzeń funkcji ruchowych kończyn, narządu wzroku, układu czuciowego, koordynacji, równowagi, chodu, funkcji zwieraczy i seksualnych. Każde z zaburzeń klasyfikowane jest w pięciostopniowej skali, w której 1 oznacza brak zaburzeń, a 5 – maksymalnie nasilenie zaburzeń (Walczak 2008). Wśród 29 pytań kwestionariusza 20 dotyczy stanu fizycznego, a 9 stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie 0 do 100 punktów. Uzyskanie > 100 punktów świadczy o obniżonej jakości życia (Hobart 2001).

Ważnym elementem monitorowania przebiegu stwardnienia rozsianego jest śledzenie zmian w jakości życia chorych. Dostępne obecnie narzędzia opierają się na ocenie psychologicznego i fizycznego funkcjonowania chorego przy użyciu kwestionariuszy: **SF – 36** (ang. *36-item Short Form Health Status Survey*), **MSQOL – 54** (ang. *The Multiple Sclerosis Quality Of Life – 54*), **FAMS** (ang. *The Functional Assessment Of Multiple Sclerosis Quality Of Life Instrument*), **MSIS – 29** (ang. *The Multiple Sclerosis Impact Scale*) (Gulick 2011).

Kwestionariusz SF – 36 dotyczy zaburzeń w ośmiu głównych domenach funkcjonowania pacjentów. Konstrukcja ankiety składa się z 36 pytań o zaburzenia życia fizycznego, psychicznego i socjalnego. Punkty przyznawane się w zakresie od 0 do 100, z wyższym wynikiem wskazującym na najlepszą jakość życia (Ware 1998).

Skala oceny jakości życia **MSQoL – 54** została opisana w celu określenia jakości życia skorygowanego o stan zdrowotny u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Skala powstała na bazie SF-36 poprzez dodanie kilku pytań. Składa się z dwóch podsumowanych wyników, w których jedna część

dotyczy zdrowia fizycznego, a druga zdrowia psychicznego. Wyróżnia się 12 podskal dotyczących funkcjonowania fizycznego, wpływu zdrowia fizycznego i psychicznego na życie, bólu, dobrego samopoczucia, energii, poczucia własnego zdrowia, poczucia zagrożonego zdrowia, funkcji poznawczych, seksualnych, ogólnej satysfakcji z życia i sytuacji socjalnej (Vickrey 1995).

Kolejną specyficzną skalą dla stwardnienia rozsianego jest kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (FAMS, z ang. *Functional Assessment Of Multiple Sclerosis*). Skala została opracowana w 1996 roku. Obecnie składa się z 44 pytań pogrupowanych w cztery subskale dotyczące: ruchomości, objawów, dobrego samopoczucia, ogólnego zadowolenia, zmęczenia i funkcjonowania w rodzinie i społeczeństwie (Kossowska 2004).

2.5 Rokowanie

Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie w tej jednostce jest trudne do zdefiniowania i często niepewne. W postaci pierwotnie i wtórnie postępującej rokowanie jest niepomyślne. W przypadku wystąpienia rzutu SM, poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby (Członkowska 2017).

Wśród czynników pogarszających rokowanie wyróżnia się:

- płeć męska;
- zachorowanie po 40 r.ż.;
- wystąpienie najpierw objawów ruchowych;
- przewlekłe postępująca postać choroby;
- duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby (Członkowska 2017).

Po 15 latach od pojawienia się objawów około 60% osób może poruszać się samodzielnie, a prawie połowa jest w stanie pracować. Szacuje się, że u 10-30% chorych schorzenie ma przebieg łagodny (zakłada się, że wynik EDSS \leq 3 punktów po 10 latach trwania świadczy o łagodnym przebiegu (Członkowska 2017).

Uważa się, że rozpoznanie stwardnienia rozsianego potencjalnie skraca oczekiwaną długość życia o 10 lat (Hassan-Smith 2011). Natomiast badania epidemiologiczne przeprowadzone na populacji w Polsce sugerują, że chorzy na SM żyją od 7 do 20 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej (IZWOZ 2016).

Podsumowanie czynników prognostycznych w stwardnieniu rozsianym zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym (*Hassan-Smith 2011*).

Dobra prognoza	Zła prognoza
zapalenie nerwu wzrokowego	wielogniskowy, izolowany zespół kliniczny
izolowane objawy czuciowe	zajęcie zstępujących dróg nerwowych (ruchowych/mózdkowych)
długi czas pomiędzy pojawienie się kolejnych objawów	wysoki wskaźnik nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
brak oznak niepełnosprawności po 5 latach od początku choroby	istotna niepełnosprawność po 5 latach od początku choroby
prawidłowe wyniki badań MRI mózgu	nieprawidłowe wyniki badań MRI mózgu z ciężkimi uszkodzeniami
młodszy wiek w momencie pojawienia się objawów	starszy wiek w momencie pojawienia się objawów
pleć żeńska	pleć męska

Przy założeniu, że choroba rozpoczęła się w wieku 18 lat, a pierwszy rzut choroby wystąpił w ciągu dwóch lat od diagnozy – średni czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów SM do chwili osiągnięcia niepełnosprawności uniemożliwiającej samodzielne poruszanie się, oszacowano na około 20 lat. Jeśli początkowo zaobserwowano trzy lub więcej rzutów, szacowany czas do osiągnięcia niepełnosprawności (zdefiniowanej jako brak możliwości samodzielnego poruszania się) wynosił około 10 lat (*Hassan-Smith 2011*).

2.6 Obraz kliniczny

Cechą charakterystyczną SM jest lokalizacyjne i czasowe rozszanie objawów (uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie). U poszczególnych chorych objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem (*Członkowska 2017*).

Najczęstszymi objawami początkowymi są :

- zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (33%);
- zaburzenia równowagi i chodu (18%);
- utrata wzroku w jednym oku (17%);
- podwójne widzenie (13%);

- postępujące osłabienie (10%);
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%);
- objaw Lhermitte’a (3%);
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%);
- dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2%) (*Członkowska 2017*).

Zaburzenia widzenia

Dotyczą około 60% chorych na SM, a u 30% pojawiają się na początku choroby. Przyczyną zaburzeń wzroku są:

- ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego – objawem dominującym jest jednostronny ubytek w centralnej części pola widzenia, zaburzenie percepcji kolorów, ból gałki ocznej i okolicy nadoczodołowej po tej samej stronie, nasilający się przy odwodzeniu. Dolegliwości utrzymują się od kilku godzin do kilku dni, a czasem tygodni. Standardowo dolegliwości ustępują w ciągu 2-3 miesięcy, ale odnotowano przypadki utrzymywania się objawów do roku czasu. Uszkodzenie wzroku jest odwracalne i rzadko doprowadza do całkowitej ślepoty. Przy braku poprawy widzenia po 2 tygodniach należy pogłębić diagnostykę różnicową;
- zaburzenia czynności mięśni okoruchowych w odpowiedzi na niedowład, wyjątkowo porażenia. Objawem dominującym jest zez i podwójne widzenie (*Członkowska 2017*).

Objawy piramidowe

Najczęściej pojawiające się objawy uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu stwardnienia rozsianego dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny) i powodują sztywność i ból, wyróżnia się:

- niedowład kończyn (90%);
- wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (50%);
- wygórowane odruchy ścięgniste (90%);
- objawy patologiczne – np. dodatni objaw Babińskiego (*Członkowska 2017*).

Objawy mózdkowe

- zaburzenia chodu ze względu na ataksję kończyn dolnych i tułowia (50 – 80%);
- drżenie głowy i dyzartria (50%);

- nieukładowe bóle głowy;
- oczopląs (*Członkowska 2017*).

Zaburzenia czucia

Zaburzenia czucia dotyczą 90% chorych, a u 30% pojawiają się jako pierwsze objawy SM, wyróżnia się:

- parestezje;
- objaw Lhermitte'a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do klatki piersiowej, które jest związane z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego (*Członkowska 2017*).

Ból

Często pojawiający się objaw związany z zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Może wystąpić również neuralgia nerwu trójdzielnego (jako pierwszy objaw dotyczy około 3% chorych) i nietypowy ból twarzy (*Członkowska 2017*).

Zaburzenia czynności poznawczych

Objawy wiążą się ze znacznym pogorszeniem zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienia operacji myślowych (50%). Chorzy skarżą się na zaburzenia językowe i wzrokowo-przestrzenne. O tępienie upośledzające funkcjonowanie pojawia się rzadko (*Członkowska 2017*).

Zaburzenia psychiczne

Odnotowano przypadki nieadekwatnego do sytuacji zachowania (np. śmiech lub płacz) u 10% pacjentów. Mogą występować epizody dużej depresji (50%) lub obniżenia nastroju (u większości chorych) w przebiegu choroby (*Członkowska 2017*).

Zmęczenie

Występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby. Może być również pierwszym objawem. Zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub wysokiej temperaturze otoczenia (*Członkowska 2017*).

Zaburzenia oddawania moczu i stolca

- zaburzenia oddawania moczu (80%) – wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego w związku z nadmiernym lub niedostatecznym działaniem mięśnia wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zewnętrznego. Chorzy skarżą się na trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub całkowitym opróżnieniem pęcherza, co doprowadza do zalegania moczu w drogach moczowych. Często pojawia się nietrzymanie i nadmierne parcie na mocz. W późniejszym okresie choroby dochodzi do dysynergii (skurcz zwieracza w trakcie skurczu wypieracza);
- zaburzenia oddawania stolca – zaparcia (70%), nietrzymanie stolca (rzadko) (Członkowska 2017).

Zaburzenia czynności seksualnych

Pojawiają się u 50% kobiet i 75% mężczyzn. Najczęściej wynikają z patologicznego zmęczenia, zaburzeń czucia, obniżenia libido, zaburzeń wzdrodu, spastyczności mięśni, suchości błon śluzowych i zaburzeń nastroju (Członkowska 2017).

2.7 Epidemiologia

Świat

Szacunkowe dane pozyskane z publikacji wydanej przez Światową Organizację Zdrowia w 2008 roku (WHO, ang. *World Health Organization*) donoszą, że globalna chorobowość na stwardnienie rozsiane wynosiła 30:100 000. Całkowita liczba osób chorych na stwardnienie rozsiane w 2008 roku to w przybliżeniu 1,3 miliona chorych (WHO 2008). Zachorowalność na SM w skali świata oszacowano w 2008 roku na 2,5:100 000 (zakres: 1,1-1,4). Analiza chorobowości i zachorowalności na SM na świecie została szczegółowo przedstawiona w tabeli poniżej (WHO 2008).

Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wg regionu (WHO 2008).

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność (ang. <i>Incidence</i>)	Całkowita liczba chorych
Europa	80 : 100 000	3,8 : 100 000	630 000
Wschodnia część Morza Śródziemnego	14,9 : 100 000	2 : 100 000	66 000
Ameryka	8,3 : 100 000	1,5 : 100 000	520 000

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność (ang. <i>Incidence</i>)	Całkowita liczba chorych
Zachodni Pacyfik	5 : 100 000	0,9 : 100 000	56 000
Azja	2,8 : 100 00	bd.	31 500
Afryka	0,3 : 100 000	0,1 : 100 000	11 000

W 2013 roku ukazała się publikacja wydana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego (MSIF, z ang. *Multiple Sclerosis Internation Federation*) porównująca dane epidemiologiczne z rokiem 2008. Oszacowano, że całkowita liczba osób na świecie wzrosła do 2,3 milionów. Wskaźnik chorobowości wyniósł 33:100 000 (*MSIF 2013*).

Polska znajduje się wśród 10 krajów o największym wskaźniku chorobowości na SM. Państwa charakteryzujące się najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności zostały przedstawione w tabeli poniżej (*WHO 2008*).

Tabela 10. Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności na SM (*WHO 2008*).

Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości		Kraje z najwyższymi wskaźnikami zachorowania	
Kraj	Chorobowość	Kraj	Zachorowalność
Węgry	175 : 100 000	Chorwacja	29 : 100 000
Słowenia	150 : 100 000	Islandia	10 : 100 000
Niemcy	149 : 100 000	Węgry	9,8 : 100 000
USA	135 : 100 000	Słowacja	7,5 : 100 000
Kanada	132,5 : 100 000	Kostaryka	7,5 : 100 000
Czechy	130 : 100 000	Wielka Brytania	6 : 100 000
Norwegia	125 : 100 000	Litwa	6 : 100 000
Dania	122 : 100 000	Dania	5,9 : 100 000
Polska	120 : 100 000	Norwegia	5,5 : 100 000
Cypr	110 : 100 000	Szwajcaria	5 : 100 000

Europa

Wg danych udostępnionych przez WHO w 2008 roku całkowita liczba pacjentów z diagnozą stwardnienia rozsianego w Europie wynosiła 630 000. Oszacowano wskaźnik chorobowości na 80:100 000 (*WHO 2008*). Analiza epidemiologiczna przeprowadzona przez MSIF w 2013 roku wykazała wzrost wskaźnika do wartości 108:100 000 (*MSIF 2013*).

W 2008 roku wskaźnik zachorowalności wśród populacji europejskiej wynosił 3,8:100 000 (*WHO 2008*).

Odnaleziono dane epidemiologiczne Europejskiej Platformy Stwardnienia Rozsianego (EMSP, z ang. *European Multiple Sclerosis Platform*), w której przeprowadzono analizę chorobowości na SM wśród 29 krajów europejskich w 2015 roku. Najwięcej przypadków odnotowano w Niemczech (130 000), Wielkiej Brytanii (100 000) i Włoszech (68 000). W Polsce odnotowano prawie 50 000 przypadków (*EMSP 2015*). Najczęściej występującą postacią stwardnienia rozsianego była postać rzutowo-remisyjna. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące SM z uwzględnieniem odsetka pacjentów cierpiących na postać RRMS (*EMSP 2015*).

Tabela 11. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wśród krajów europejskich (*EMSP 2015*).

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność [^] (ang. <i>Incidence</i>)	Całkowita liczba chorych	RRMS
Estonia	82 : 100 000	bd.	1 100	90%
Holandia	88 : 100 000	bd.	14 300	89%
Słowenia	120 : 100 000	2,9 : 100 000	3 000	bd.
Litwa	78 : 100 000	bd.	2 600	77%
Cypr	175 : 100 000	bd.	1 600	bd.
Bułgaria	39 : 1000	bd.	4 250	70%
Chorwacja	59 : 100 000	bd.	4 000	bd.
Austria	140 : 100 000	bd.	11 400	85%
Belgia	100 : 100 000	bd.	12 000	80%
Czechy	160 : 100 000	6,0 : 100 000	16 000	bd.
Dania	227 : 100 000	5,0 : 100 000	12 800	80%

Region	Chorobowość (ang. Prevalence)	Zachorowalność (ang. Incidence) [^]	Całkowita liczba chorych	RRMS
Rumunia	30 : 100 000	0,9 : 100 000	6 000	90%
Szwecja	189 : 100 000	5,2 : 100 000	17 500	90%
Hiszpania	102 : 100 000	2,2 – 3,8 : 100 000	42 900	85%
Polska	120 : 100 000	2,2 : 100 000	45 000	bd.
Łotwa	90 : 100 000	bd.	1 800	bd.
Francja	95 : 100 000	4,3 : 100 000	60 000	85%
Niemcy	149 : 100 000	4,2 : 100 000	130 000	87%
Słowacja	bd.	bd.	8 500	bd.
Grecja	70 : 100 000	2,4 : 100 000	7 000	bd.
Węgry	176 : 100 000	6,0 : 100 000	20 000	75%
Finlandia	105 : 100 000	5,2 – 11,6 : 100 000	7 000	93%
Irlandia	140 : 100 000	4,5 – 5,1 : 100 000	7 000	70%
Włochy	113 : 100 000	2,4 – 6,8 : 100 000	68 000	bd.
Portugalia	56 : 100 000	bd.	6 500	bd.
Wielka Brytania	164 : 100 000	4,8 – 12,0 : 100 000	100 000	85%
Norwegia	160 : 100 000	4,3 – 8,7 : 100 000	8 000	85%
Szwajcaria	110 : 100 000	4,0 : 100 000	12 500	90%

Polska

W Polsce stwardnienie rozsiane dotyczy 40-60/100 000 osób. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. SM zazwyczaj ujawnia się między 20. a 40. r.ż., ale może pojawić się też u dzieci i u starszych (Członkowska 2017). Roczny surowy współczynnik zachorowalności na stwardnienie rozsiane w latach 2010-2015 wynosił 4,5:100 000 (Broła 2017). W badaniu przeprowadzonym na populacji województwa Świętokrzyskiego stwierdzono wzrost wskaźnika zachorowalności i chorobowości w porównaniu z danymi z 2010 roku, co może potwierdzać przypuszczenie, że centralna Polska jest miejscem wysokiego ryzyka SM (Broła 2017). W Polsce rocznie stwierdza się od 1300 do 2100 nowych

przypadków SM, a zdecydowana ich większość cierpi na rzutowo-remisyjną postać (*Potemkowski 2009*).

Dane NFZ wskazują na ponad 43 tys. chorych w skali roku (Tabela poniżej; *Gilenya® 2017 AWA*).

Tabela 12. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość w Polsce.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Liczba pacjentów (suma)
2012	13 275	30 263	43 538
2013	13 233	30 350	43 583
2014	13 132	30 419	43 551
2015	13 124	30 281	43 405
2016	13 074	30 124	43 198

Tabela sporządzona w oparciu o dane z analizy weryfikacyjnej *Gilenya® 2017 AWA*. Dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbiciem na płeć.

Ludność Polski wynosi 38 422 346 (stan na 1. półrocze 2017 r.; GUS 2017), co wskazuje, że chorobowość na stwardnienie rozsiane w Polsce kształtuje się na poziomie 112,4 przypadków na 100 000 mieszkańców. Powyższy wskaźnik chorobowości w Polsce obliczony na podstawie danych udostępnionych przez NFZ znacznie różni się od prezentowanego w ogólnych materiałach literaturowych (112,4:100 000 wg własnych obliczeń oraz 40-60:100 000 wg *Członkowska 2017*). Należy zwrócić uwagę, że wskaźniki epidemiologiczne zawarte w dostępnym piśmiennictwie nie zawsze odzwierciedlają aktualny stan chorych. Wobec powyższego, należy uznać, że wyliczenia własne przeprowadzone na podstawie danych z GUS i analiz weryfikacyjnych leków stosowanych w niniejszej jednostce chorobowej są bardziej wiarygodne.

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na stwardnienie rozsiane stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego, w skład której wchodzi:

- koszty bezpośrednie – opieka ambulatoryjna, hospitalizacja, koszty leków, diagnostyki, interwencje chirurgiczne, opieka pielęgniarska, usługi socjalne i koszty podróży pacjentów do placówki;
- koszty pośrednie – dotyczą strat związanych z krótko lub długoterminową utratą zdolności do pracy, renty z tytułu niezdolności do pracy, wcześniejszej emerytury z powodu problemów zdrowotnych, trwałych strat spowodowanych przedwczesną śmiercią (*Emstsson 2016*).

Wg danych z 2005 roku całkowite koszty 5-miesięcznego leczenia jednego pacjenta z SM wynosiły w Polsce od 10 954 zł do 18 464 zł w zależności od przebiegu klinicznego. Koszty bezpośrednie terapii wahały się od 4 069 do 6 010 zł, a pośrednie od 6 886 do 12 454 zł (*Orlewska 2005*). Najbardziej aktualne dane uwzględniające szczegółowe koszty leczenia stwardnienia rozsianego w populacji Polskiej pochodzą z 2017 roku. Odnotowano, że całkowita suma kosztów bezpośrednich wynosi 42 641 zł, gdy SM przebiega łagodnie, 35 664 zł, gdy przebieg jest umiarkowany i 40 566 zł przy przebiegu ciężkim. Koszty pośrednie dla przebiegu łagodnego zostały oszacowane na 6 050 zł, a dla umiarkowanego na 23 559 zł. Największe kwoty w zakresie kosztów pośrednich odnotowano w przebiegu ciężkim SM, które wynosiły 41 064 zł (*Selmaj 2017*).

Szczegółowa analiza kosztów leczenia stwardnienia rozsianego została przedstawiona poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie kosztów leczenia stwardnienia rozsianego na świecie.

Region (źródło)	Koszty bezpośrednie (z uwzględnieniem przebiegu choroby)	Koszty pośrednie (z uwzględnieniem przebiegu choroby)	Koszty całkowite (z uwzględnieniem przebiegu choroby)
Polska (<i>Selmaj 2017</i>)	łagodny: 42 641 PLN umiarkowany: 35 664 PLN ciężki: 40 566 PLN	łagodny: 6 050 PLN umiarkowany: 23 559 PLN ciężki: 41 064 PLN	łagodny: 48 700 PLN umiarkowany: 59 200 PLN ciężki: 81 600 PLN
Kanada (<i>Karampampa 2012a</i>)	łagodny: 19 837 \$ umiarkowany: 14 058 \$ ciężki: 9 478 \$	łagodny: 7 151 \$ umiarkowany: 19 853 \$ ciężki: 24 480 \$	37 672 \$
Szwecja (<i>Berg 2006</i>)	15 186 €	17 151 €	53 601 €
Hiszpania (<i>Casado 2006</i>)	15 860 €	8 412 €	24 272 €
Czechy (<i>Blahova Dusankova 2012</i>)	6 296 €	5 519 €	12 272 €
Francja (<i>Johansson 2012</i>)	łagodny: 15 445 € umiarkowany: 13 242 € ciężki: 19 491 €	3 022 €	20 738 €

Region (źródło)	Koszty bezpośrednie (z uwzględnieniem przebiegu choroby)	Koszty pośrednie (z uwzględnieniem przebiegu choroby)	Koszty całkowite (z uwzględnieniem przebiegu choroby)
Niemcy (Karampampa 2012b)	łagodny: 16 954 € umiarkowany: 17 841 € ciężki: 30 348 €	łagodny: 3 057 € umiarkowany: 9 710 € ciężki: 10 996 €	łagodny: 21 174 € umiarkowany: 39 923 € ciężki: 64 270 €
Włochy (Karampampa 2012c)	łagodny: 21 418 € umiarkowany: 30 507 € ciężki: 13 646 €	łagodny: 596 € umiarkowany: 5 185 € ciężki: 10 120	26 041 €
Wielka Brytania (Karampampa 2012d)	łagodny: 6 714 £ umiarkowany: 8 101 £ ciężki: 6 059 £	łagodny: 3 214 £ umiarkowany: 7 494 £ ciężki: 11 717 £	21 512 £
Australia (Palmer 2013)	koszty prywatne: 3 697 AUD koszty społeczne: 10 721 AUD koszty domu opieki: 4 384 AUD koszty nieformalne: 6 857 AUD	23 286 AUD	48 945 AUD

Koszty bezpośrednie

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich w Polsce przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę A – choroby układu nerwowego, wśród których odnaleziono podgrupę A36 dotyczącą chorób demielinizacyjnych. Szczegółowe informacje na temat liczby pacjentów, hospitalizacji i kosztów związanych z hospitalizacją chorych w latach 2009-2016 (NFZ 2017) oraz wartości refundacji leków modyfikujących przebieg choroby w ramach programów lekowych w latach 2016-2017 w Polsce (DGL 2016, DGL 2017) podano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób demielinizacyjnych (A36) w latach 2009-2016 (NFZ 2017) oraz kwota refundacji leków za lata 2016-2017 (DGL 2016, DGL 2017).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G.35	Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	Refundacja leków [zł]
2016	11323	15011	3745,43	11422	42 780 301,46	287 922 556 (2016 r.) 306 328 029 (2017 r.)
2015	11143	14702	3809,27	11678	44 484 655,06	-
2014	11430	15112	3738,71	12138	45 380 461,98	-
2013	11158	15197	3672,10	12671	46 529 179,10	-
2012	11106	15186	3645,83	12793	46 641 103,19	-

Rok	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G.35	Całkowity koszt hospitalizacji [zł]	Refundacja leków [zł]
2011	11239	15138	3562,28	13020	46 380 885,60	-
2010	10995	15137	3607,98	13136	47 394 425,28	-
2009	10584	14788	3527,67	12944	45 662 160,48	-

Na podstawie danych uzyskanych z NFZ z lat 2009-2016 oszacowano koszty wynikające z hospitalizacji chorych z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego na kwotę przekraczającą rocznie 40 milionów złotych. Podanie oraz sposób monitorowania leczenia produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] nie wymaga wielu hospitalizacji, co stanowi dodatkową wartość ocenianej interwencji ze względu na potencjalny korzystny wpływ na całkowity koszt terapii stwardnienia rozsianego.

Kwota refundacji leków modyfikujących przebieg choroby, stosowanych w ramach programów lekowych B.29 i B.46, wynosi ok. 300 milionów zł rocznie.

Koszty pośrednie

Ważnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na choroby demielinizacyjne są świadczenia społeczne w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Analiza obciążenia systemu ubezpieczeniowego w Polsce może zostać oparta na danych opublikowanych przez ZUS uwzględniających niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak i długotrwałą. Statystyki te uwzględniają podział na jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10. Obejmują osoby z prawem do zasiłku chorobowego podlegających ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wykluczeniem rolników indywidualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Powyższa ocena dotyczy rozpoznania G.35.

W 2016 roku w ZUS zostało zarejestrowanych 17 235 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z tytułu rozpoznania stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35), wydanych osobom ubezpieczonym w ZUS na łączną liczbę 249 674 dni absencji chorobowej (*ZUS 2017*) (Tabela 15). Analizując dane z poprzednich lat zauważono wzrost liczby wydawanych zaświadczeń lekarskich, co jednak nie przekładało się na znaczny wzrost liczby dni absencji chorobowej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G35 (ZUS 2017).

Rok	Absencja chorobowa [dni]	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	249 674	17 235
2015	258 103	16 987
2014	245 365	15 832
2013	239 697	14 980
2012	243 900	14 815

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2016 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania G.35 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 276 osób, w przeważającej części kobiety (179). Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 211 osób, w tym także większą część stanowiły kobiety (142) (Tabela 16). Zano-towano, że w 2015 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego, jednakże analizując pozostałe dane z lat poprzednich (2011-2015) ilość wydanych orzeczeń pierwszorazowych i ponownych była niższa niż w roku poprzednim (2016) (ZUS 2017).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania G35 (ZUS 2017).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2016	276	97	179	-	211	69	142	-
2015	310	100	210	-	203	59	144	-
2014	276	85	191	-	168	39	129	-
2013	244	67	177	-	196	46	150	-
2012	199	58	141	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	180	52	128	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi

powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobrał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowi orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W 2016 roku ogółem 423 osoby uzyskały orzeczenie pierwszorazowe a 2 517 ponowne. Warto zauważyć, że wartość ta jest mniejsza w porównaniu do lat poprzednich. Najwięcej orzeczeń rentownych otrzymywali pacjenci z rozpoznaniem G.35 z tytułu częściowej niezdolności do pracy. Szczegółowe informacje dotyczące orzeczeń dla celów rentownych zostały zamieszczone w tabeli poniżej (ZUS 2017).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych w rozpoznaniu G35 (ZUS 2017).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
ogółem								
2016	423	125	298	-	2 517	971	1 544	2
2015	436	154	280	2	3 009	1 116	1 890	3
2014	399	141	256	2	3 007	1 117	1 887	3
2013	477	175	302	-	3 181	1 177	2 002	2
2012	456	152	303	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	465	170	295	-	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2016	34	8	26	-	785	334	450	1
2015	37	11	26	-	993	402	589	2
2014	28	10	17	1	950	373	576	1
2013	39	16	23	-	1 001	416	583	2
2012	27	12	15	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	27	12	15	-	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								

2016	93	27	66	-	682	274	407	1
2015	123	40	81	2	790	311	478	1
2014	101	39	61	1	844	349	494	1
2013	128	48	80	-	892	345	547	-
2012	150	57	92	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	134	55	79	-	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2016	296	90	206	-	1 050	363	687	-
2015	276	103	173	-	1 226	403	823	-
2014	270	92	178	-	1 213	395	817	1
2013	310	111	199	-	1 288	416	872	-
2012	279	83	196	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	304	103	201	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego mogą także ubiegać się o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 G35 przyznano 161 osobom, w tym dwa razy więcej wniosków zostało przyznanych kobietom. W porównaniu do lat poprzednich liczba orzeczeń o przyznanie renty socjalnej jest niższa (ZUS 2017).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania G35 (ZUS 2017).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2016	161	50	111	-
2015	201	62	139	-
2014	165	55	110	-
2013	206	64	142	-
2012	205	64	138	3
2011	176	52	122	2

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która cechuje się szczytem zachorowania w młodym wieku. Osoby, u których postawiono taką diagnozę są zwykle aktywne zawodowo, a rozpoznanie traktują w kategoriach wyroku. Różnorodność objawów i stopień zaawansowania dolegliwości znacznie wpływają na jakość ich życia. Osoby dotknięte SM borykają się z licznymi utrudnieniami w sferze fizycznej, jak również psychicznej i społecznej. Nie ulega wątpliwości, że choroba znacznie wpływa na pracę zawodową, relacje towarzyskie i rodzinne (*Bejer 2015*).

Wiarygodne badania przeprowadzone przy użyciu kwestionariuszy SF-36 oceny jakości życia wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym zgłaszają najgorszą jakość życia w zakresie ogólnego stanu zdrowia, w sferze ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, w zakresie witalności oraz w funkcjonowaniu fizycznym. Poprzez wykorzystanie skali MSQoL-54 dowiedziono, że pacjenci z SM skarżą się na największe ograniczenia ze strony zdrowia fizycznego (*Bejer 2015*).

Ważnym elementem obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego jest niesprawność ruchowa. Analiza nasilenia zaburzeń motorycznych, ocenionych w badaniach klinicznych przy użyciu skali EDSS, wykazała, że 12,5% pacjentów postrzega swoją niepełnosprawność jako dużą. Pacjenci z niską niesprawnością (EDSS 4,0-4,5) cechowali się lepszą jakością życia ocenioną w skali MSQoL-54 (*Bejer 2015*). Stwardnienie rozsiane wnika w każdy aspekt egzystencji pacjenta doprowadzając do niskiej samooceny i braku samoakceptacji. Deficyt sprawności fizycznej wpływa negatywnie na jakość życia człowieka i pogarsza się wraz z czasem trwania choroby (*Humańska 2013*).

Zarówno progresja choroby jak i częstota nawrotów wpływają na pogorszenie jakości życia wśród pacjentów z SM (*Baumstarck 2015; Parkin 2000*). Pojawienie się rzutu w ciągu dwóch lat obserwacji, znacząco zmniejszyła punktację w zakresie aktywności dnia codziennego, mierzonej w skali MusiQoL (*Baumstarck 2015*). Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, składające się z 6-miesięcznego okresu obserwacji, wskazuje, że obecność rzutu choroby jest związana ze zmniejszeniem jakości życia pacjentów (w ocenie MsQoL) w zakresie sfer emocjonalnej, zdrowia psychicznego i społecznej w porównaniu z pacjentami, u których rzut nie wystąpił (*Parkin 2000*). Progresja choroby, zdefiniowana jako wzrost punktacji w skali EDSS, jest związana z obniżeniem jakości życia, co wykazało badanie przeprowadzone w kilku krajach europejskich (*Naci 2010*). Wśród innych czynników wpływających na obniżenie jakości życia u pacjentów z SM wyróżnia się zaburzenia poznawcze (problemy z pamięcią i uwagą, depresja, zmęczenie) (*Flensner 2013*).

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii oceniającym poziom jakości życia przy użyciu skali EQ-5D, wyniki analizy kilku przewlekłych chorób (np. przewlekłe niedokrwienie serca, cukrzyca typu 2, choroba Leśniowskiego-Crohna oraz pierwotne nadciśnienie) wykazały obniżoną punktację wśród pacjentów z SM w porównaniu z innymi przewlekłymi stanami (*Orme 2007*). Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Średnia punkcja w skali EQ-5D wśród chorych z różnymi chorobami przewlekłymi (*Orme 2007*).

	Inne choroby reumatyczne	Stwardnienie rozsiane	Przewlekłe niedokrwienie serca	Cukrzyca typu 2	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Pierwotne nadciśnienie
Średnia wartość punktowa w skali EQ-5D	0,432	0,491	0,558	0,674	0,692	0,694

Ważnym aspektem stwardnienia rozsianego jest konieczność rehabilitacji pacjentów. Poprawnie przeprowadzona fizjoterapia może subiektywnie poprawić samopoczucie i samoocenę jednak dostępność leczenia jest wysoce niesatysfakcjonująca. Z tego powodu chorzy nierzadko, nie mając dostępu do terapii, stają się coraz mniej samodzielni, co często grozi depresją i bezpośrednio obniża jakość ich życia (*Potemkowski 2015*).

Chorzy ze stwardnieniem rozsianym są narażeni na występowanie wielu schorzeń współistniejących dotyczących sfer emocjonalnych, poznawczych i fizjologicznych w porównaniu z populacją ogólną. Częste zaburzenia dotyczące chorych to niepokój, depresja, migreny i przewlekłe choroby płuc (*Marrie 2015*). Ponadto, zaburzenia neurologiczne związane z SM mogą doprowadzić do dysfunkcji zwieraczy, a tym samym do nietrzymania moczu i zaburzeń opróżniania pęcherza, co z kolei wpływa na zwiększone ryzyko infekcji dróg moczowych (*NICE 2012a*). Badanie przeprowadzone w kilku krajach europejskich wykazało, że najczęściej zgłaszanymi problemami towarzyszącymi stwardnieniu rozsianemu były: zaburzenia poznawcze, problemy ze snem, depresja i infekcje dróg moczowych (*Karampampa 2012*). Ze względu na postępującą niesprawność pacjentów z SM oraz pogorszenie procesów poznawczych i neuropsychologicznych wraz z czasem trwania choroby, chorzy dużo wcześniej stają się niezdolni do kontynuowania pracy zawodowej. Prowadzi to do zwiększonej liczby absencji chorobowych, a w wielu przypadkach do konieczności wcześniejszej emerytury (*Karampampa 2012*). Na uwagę także zasługuje obciążenie jakie spada na osoby opiekujące się chorymi z SM. Odnotowuje się obniżoną jakość życia wśród opiekunów chorych na SM w porównaniu z populacją ogólną, głównie ze względu na obciążenie emocjonalne i fizyczne (*Morales-Gonzales 2004, Hillman 2013, Aymerich 2009*). Powyższe sytuacje

należy uwzględnić jako dodatkowe czynniki w znaczny sposób obniżające jakość życia zarówno pacjentów jak i ich rodzin.

2.10 Leczenie stwardnienia rozsianego

Leczenie stwardnienia rozsianego jest złożone i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie istnieje lek, który prowadziłby do całkowitego wyleczenia (Członkowska 2017). Wg autorów polskich wytycznych praktyki klinicznej głównym celem leczenia SM jest zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności (Losy 2016). Część ekspertów jako wiodący cel terapeutyczny uznaje uzyskanie optymalnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby NEDA (z ang. *No Evident Disease Activity*), która jest stwierdzana przy użyciu kryteriów klinicznych i MRI. Brak rzutów choroby, progresji niepełnosprawności i aktywności w MRI jest często klasyfikowany jako NEDA-3. Obecnie nie ma złotego standardu postępowania w przypadku stwardnienia rozsianego (Comi 2017). Wyróżnia się kilka algorytmów leczenia. Schematy różnią się w zależności od kraju, a w szczególności od dostępnych w danym regionie DMD i obowiązującej praktyki klinicznej. W związku z pojawiającymi się nowymi lekami DMD w przeciągu ostatnich lat, które są dopiero w trakcie oceny przez agencje technologii medycznych i w wielu przypadkach nie opublikowano jeszcze ostatecznej rekomendacji, opinii i zalecenia towarzystw naukowych cechują się znaczną rozbieżnością w zależności od regionu (szczegóły w rozdziale 2.10.2). W pierwszej linii leczenia stosuje się IFN- β , PEG-IFN- β , octan glatirameru, teryflunomid lub fumaran dimetylu. Natalizumab i alemtuzumab to preparaty zarezerwowane dla drugiej linii leczenia lub w przypadku bardziej agresywnej formy RRMS (Losy 2016). W praktyce klinicznej leczenie chorych jest zindywidualizowane, wyróżnia się dwie strategie postępowania: eskalacji i indukcji. Terapię eskalacyjną rozpoczyna się od leku cechującego się najmniejszą toksycznością, a dawki są stopniowo zwiększane w sytuacji dalszego występowania aktywności choroby. Terapia indukcyjna charakteryzuje się podawaniem silnych leków z istotnymi działaniami niepożądanymi na początku choroby (np. alemtuzumab) (Scolding 2015).

Kompleksowe leczenie SM obejmuje:

- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby (zmniejszające roczną liczbę rzutów i opóźniające postęp niesprawności),
- leczenie rzutu choroby, łagodzące jego następstwa,
- leczenie objawowe (Członkowska 2017).

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Terapie opierające się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (DMD, z ang. *disease modifying drugs*) są obecnie głównym komponentem kompleksowej opieki nad chorym z SM wraz z obrazowaniem MRI. Stanowią najlepszą strategię leczenia mającą na celu spowolnienie naturalnego postępu choroby. Badania klinicznie wykazały, że leki DMD zmniejszają częstość oraz ciężkość rzutów choroby u pacjentów z rzutowymi postaciami schorzenia. Udowodniono również ograniczenie pojawiania się nowych zmian w OUN obrazowanych w badaniu MRI, oraz spowolnienie postępu niepełnosprawności u pacjentów. Wśród obecnie zarejestrowanych leków należących do preparatów modyfikujących przebieg choroby zalicza się interferon beta-1a (IFN- β 1a) (*ChPL Avonex 2017, ChPL Rebif 2018*), interferon- beta-1b (IFN- β 1b) (*ChPL Betaferon 2017, ChPL Extavia 2018*), PEG-interferon beta-1a (PEG INF- β 1a) (*ChPL Plegridy 2017*), octan glatirameru (*ChPL Copaxone 2016*), natalizumab (*ChPL Tysabri 2017*), fingolimod (*ChPL Gilenya 2018*), teryflunomid (*ChPL Aubagio 2018*), fumaran dimetylu (*ChPL Tecfidera 2018*), alemtuzumab (*ChPL Lemtrada 2018*), kladrybina (*ChPL MAVENCLAD 2018*) i okrelizumab (*Ocrevus 2017*). Należy zwrócić uwagę, że od 2017 roku wśród leków zarejestrowanych do stosowania we wnioskowanym wskazaniu znalazła się oceniana interwencja (kladrybina w tabletkach) (*EPAR MAVENCLAD® 2017*). Wśród DMD zarejestrowanych do stosowania w SM do niedawna znajdował się także daklizumab. Należy zwrócić uwagę, że w ostatnim czasie pojawiły się wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania daklizumabu ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia immunologicznego, piorunującego uszkodzenia wątroby. Odnotowano przypadki śmiertelne związane z tym powikłaniem. Ponadto, Europejska Agencja Leków rekomendowała natychmiastowe wycofanie daklizumabu z leczenia SM ze względu na poważne schorzenia zapalne OUN. Zaobserwowano również przypadki zapalenia mózgu oraz opon mózgowo-rdzeniowych. W związku z powyższym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu daklizumab (*Zinbryta®*) zostało wycofane 27 marca 2018 roku (*Zinbryta 2018*).

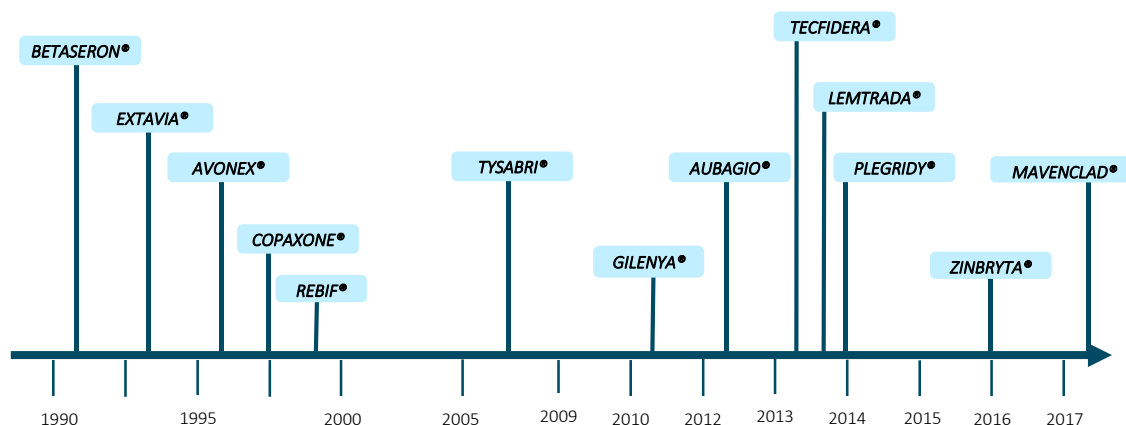
W niektórych przypadkach stosuje się także leczenie immunopresyjne w celu zmniejszenia liczby rzutów choroby, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu (mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna) (*Członkowska 2017*). Wśród terapii stosowanych u chorych na RRMS w niektórych krajach (Szwecja) praktykuje się wdrażanie leczenia przeciwciałem monoklonalnym – rytuksymabem (*MSNT 2016*).

Obecnie nie istnieje jeden, najbardziej właściwy algorytm postępowania w leczeniu RRMS, aczkolwiek kilka towarzystw naukowych na świecie stworzyło wytyczne ułatwiające prowadzenie terapii pacjen-

tów. Jednakże, ze względu na pojawienie się wielu nowych leków modyfikujących przebieg choroby w ostatniej dekadzie, w rekomendacjach ekspertów można odnaleźć wiele rozbieżności, co utrudnia podjęcie decyzji terapeutycznej. Spośród leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu RRMS w ostatnim czasie wyróżnia się: natalizumab (*Tysabri*[®] rejestracja w EU w 2006 r.), fingolimod (*Gilenya*[®] rejestracja w EU w 2011 r.), teryflunomid (*Aubagio*[®] rejestracja w EU w 2013 r.), fumaran dime-tylu (*Tecfidera*[®] rejestracja w EU w 2014 r.), alemtuzumab (*Lemtrada*[®] rejestracja w 2013 r.), PEG IFN- β 1a (*Plegridy*[®] rejestracja w EU w 2014 r.), oraz kładrybina w tabletkach (*MAVENCLAD*[®] rejestracja w EU w 2017 r.) oraz okrelizumab (*Ocrevus*[®] rejestracja w EU w 2017 r.). Należy podkreślić, że w Polsce pomimo dostępności do wielu leków dla chorych na RRMS, nadal występują niezaspokojone potrzeby kliniczne i konieczność wdrażania nowych skutecznych terapii zwłaszcza u pacjentów z dużą aktywnością choroby. Istnieje również potrzeba wdrożenia terapii nieobciążającej pacjentów sposobem administracji, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby i w rezultacie długotrwałe leczenie.

Wykres poniżej przedstawia leki, które pojawiły się na przestrzeni ostatnich lat w leczeniu RRMS.

Wykres 1. Daty rejestracji poszczególnych leków stosowanych w leczeniu RRMS.



Zinbryta[®] (daklizumab) został zamieszczony na powyższym schemacie, jednak w marcu 2018 r. został wycofany ze stosowania na terenie UE.

Jako pierwszą linię leczenia przyjmuje się stosowanie interferonu β , PEG-interferonu β , octanu glatirameru, teryflunomidu lub fumaranu dimetylu. Uważa się, że natalizumab, fingolimod i alemtuzumab

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego o dużej aktywności choroby

powinny być zarezerwowane dla drugiej linii leczenia lub bardziej agresywnego przebiegu RRMS (Członkowska 2017). W leczeniu stwardnienia rozsianego powszechnie dopuszcza się możliwość zmiany leczenia. Znane są dwie strategię postępowania, tzw. „eskalacyjna” i „indukcyjna”. Terapia eskalacyjna opiera się na rozpoczęciu terapii od mniej toksycznych preparatów z możliwością dostosowania leczenia wraz z utrzymującą się aktywnością choroby. Schemat leczenia indukcyjnego dotyczy wdrożeniu na początku terapii silnych leków cechujących się występowaniem istotnych skutków ubocznych (Scolding 2015).

W 2018 roku pojawiła się publikacja będąca przeglądem skupiającym się na opracowaniu kolejności stosowania terapii modyfikującej przebieg choroby w RRMS. W oparciu o najbardziej aktualne dane kliniczne eksperci zalecają rozpoczęcie terapii DMD od preparatów we wstrzyknięciach (IFN β , octan glatirameru) lub doustnych (fumaran dimetylu, teryflunomid). W przypadkach, gdy to możliwe, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby zaleca się rozpoczęcie terapii od leków takich jak: fingolimod, kladrybina w tabletkach, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab. W terapii bardzo aktywnej choroby pomimo stosowanych leków podkreśla się możliwość zastosowania innych preparatów, które nie są zarejestrowane w tym wskazaniu, jak np. cyklofosfamid, mitoksantron czy immunoablacja z autologicznym przeszczepem komórek szpiku (HSCT, z ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*). Ostatnia z wymienionych opcji terapeutycznych powinna być zarezerwowana jako ostateczna możliwość agresywnego leczenia choroby ze względu na głęboką supresję immunologiczną i inne potencjalnie śmiertelne komplikacje z nią związane (CMRO 2018). W tabeli poniżej zestawiono czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy planowaniu kolejności terapii MS.

Tabela 20. Zalety i wady preparatów stosowanych w SM (CMRO 2018).

Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab	Ocrelizumab	Daklizumab	Kladrybina w tabletkach
Zalety					
<ul style="list-style-type: none"> • Doustny • Odwracalny efekt immunologiczny • Dane o długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie 	<ul style="list-style-type: none"> • Szybki początek działania • Odwracalny efekt immunologiczny 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak konieczności leczenia przewlekłego po drugim kursie • Możliwa ciąża pomiędzy cyklami 	<ul style="list-style-type: none"> • Szybki początek działania 	<ul style="list-style-type: none"> • Co miesięczne podskórne wstrzyknięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne podanie (por. poniżej)
Wady					

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Fingolimod	Natalizumab	Alemtuzumab	Ocrelizumab	Daklizumab	Kladrybina w tabletkach
<ul style="list-style-type: none"> • Bradykardia po pierwszej dawce, blok AV • ME • Ryzyko infekcji, Ols • Konieczna antykoncepcja 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone ryzyko PML (>24 miesięcy) • Ols • Konieczna antykoncepcja 	<ul style="list-style-type: none"> • Wtórne schorzenia autoimmunologiczne • Trudności w zamianie leku DMD 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieznany efekt przewlekłego wyczerpania komórek B • Brak długotrwałych danych dotyczących bezpieczeństwa • Konieczna antykoncepcja 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko uszkodzenia wątroby i schorzeń immunologicznych • Brak długotrwałych danych dotyczących bezpieczeństwa • Konieczność antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko infekcji • Brak długotrwałych danych o bezpieczeństwie (por. poniżej) • Konieczność antykoncepcji

AV przedsionkowo-komorowy (z ang. *atrioventricular*);

ME obrzęk plamki (z ang. *macular edema*);

Ols zakażenia oportunistyczne (z ang. *opportunistic infections*);

PMLpostępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (z ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*);

Należy zwrócić uwagę, że w powyższej tabeli w zakresie wad kladrybiny uwzględniono brak długotrwałych danych o bezpieczeństwie preparatu (zgodnie z publikacją źródłową). Jednak w procesie rejestracyjnym produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] eksperci Europejskiej Agencji Leków (EMA) opierali się na badaniach, których okres obserwacyjny wynosił średnio 4,4 lat, a dowody skuteczności i bezpieczeństwa leku doprowadziły do wydania pozytywnej opinii dotyczącej słuszności rejestracji leku w Europie. Należy zatem z ostrożnością podchodzić do wniosków zredagowanych w powyższej publikacji, a dane zaprezentowane w tabeli mają charakter jedynie orientacyjny (*EPAR MAVENCLAD*[®] 2017). Ponadto wśród zalet (podobnie jak w przypadku alemtuzumabu) można wskazać brak konieczności leczenia przewlekłego po drugim kursie.

Leczenie rzutu choroby

Rzuty stwardnienia rozsianego leczone są glikokortykosteroidami (GKS), najczęściej podaje się metyloprednizolon 0,5-1,0 g iv. 1 × dziennie przez 5 dni, a w przypadku łagodniejszych rzutów zaleca się podawanie GKS doustnie: prednizon w dawce 60 mg/d przez 10 dni, a następnie zmniejszać dawkę stopniowo o około 10 mg co 3-5 dni lub metyloprednizolon w odpowiednio mniejszej dawce (5 mg prednizonu odpowiada 4 mg metyloprednizolonu) (*Członkowska 2017*).

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe obejmuje terapię spastyczności, która ma na celu poprawę funkcjonowania chorego uwzględniając zmniejszenie dolegliwości bólowych i ułatwienie życia codziennego. Terapię stanowi także profilaktyka odleżyn. Równocześnie z leczeniem farmakologicznym zaleca się także rehabilitację ruchową. Leczenie objawowe obejmuje również postępowanie w osłabieniu mięśni, drżeniu, ataksji

i bólu. W obrazie klinicznym stwardnienia rozsianego często można spotkać zaburzenia oddawania moczu, które początkowo łatwo zniwelować ograniczeniem podaży płynów i regularną mikcją. W późniejszych etapach leczenia konieczne bywa stosowanie preparatów farmakologicznych, które jednak z powodu dyssynergii nierzadko okazują się mało skuteczne. Ważnym aspektem zaburzeń oddawania moczu związanym z SM jest częste zaleganie i nietrzymanie moczu doprowadzające do zakażeń układu moczowego. W przeciwdziałaniu temu zjawisku stosuje się leki hamujące rozwój flory bakteryjnej. Wśród innych objawów SM leczenie objawowe stosuje się w przypadku wystąpienia zapań, zaburzeń czynności seksualnych, zaburzeń psychicznych i funkcji poznawczych (Członkowska 2017). Szczegółowe informacje na temat terapii objawowej zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 21. Leczenie objawowe stwardnienia rozsianego (Członkowska 2017).

Objaw	Leczenie
Spastyczność	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baklofen p.o. 10 mg 1-2 × dz; • Tizanidyna p.o. 2 mg 3 × dz; • Diazepam p.o. 5-10 mg/d; • Klonazepam p.o. 2-6 mg/d; • Dantrolen p.o. początkowo 25 mg/d, zwiększać do 400 mg/d; • Toksyna botulinowa im.; • Kanabinoidy – obecnie niezalecane <p>Leczenie inwazyjne ciężkie spastyczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dokanałowe podanie baklofenu za pomocą pompy – u chorych z uogólnioną spastycznością, zwykle silnie zmniejsza napięcie mięśni; • dokanałowe podanie fenolu powoduje porażenie wiotkie na 3 – 12 miesięcy; często powoduje zaburzenia czynności pęcherza moczowego, zwieracza odbytu i zaburzenia czucia, dlatego stosowane u chorych, u których te zaburzenia już występują i są utrwalone; • przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego; • blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych.
Oslabienie mięśni	<p>Poprawę może przynieść modyfikacja stylu życia uwzględniająca ćwiczenia fizyczne, szczególnie u chorych, u których bezczynność ruchowa jest przyczyną. W niektórych krajach stosuje się dalfamprydynę poprawiającą przewodzenie potencjału czynnościowego w neuronach, dzięki czemu osiąga się zwiększenie szybkości chodu u chorych.</p>
Drżenie i ataksja	<p>Podjęmowane są próby leczenia gabapentyną chociaż jest mało skuteczna.</p>
Ból	<p>Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdziałającymi dolegliwościom bólowym są preparaty przeciwpadaczkowe (karbamazepina 400-1200 mg/d; gabapentyna 1200-1800 mg/d), przeciwdepresyjne (imipramina 25-100 mg/d) i zwiotczające mięśnie (baklofen 10-20 mg/d).</p>
Zaburzenia oddawania moczu	<p>Leczenie trudności z utrzymywaniem moczu spowodowane nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (leki cholinolityczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksybutynina 5 mg 3-4 × dz; • Tolterodyna 2 mg 2 × dz;

Objaw	Leczenie
	<ul style="list-style-type: none"> • Solifenacyna 5-10 mg 1 × dz; • Daryfenacyna 7,5-15 mg 1 × dz; • Toksyna botulinowa – czasowe (około 6-9 miesięcy) zniesienie czynności skurczowej mięśnia wypieracza. <p>Leczenie zatrzymania moczu spowodowane zaburzeniem czynności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (leki cholinomimetyczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neostygmina 15 mg 3 × dz; • Ambenonium 5-30 mg 3-4 × dz; <p>Leczenie upośledzonej czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza moczowego (α-blokery):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terazosyna 1-10 mg/d; • Doksazosyna 1-8 mg/d; • Tamsulozyna 0,4 mg/d; <p>Leczenie nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baklofen 30-75 mg/d; • Dantrolen 25 mg 3 × dz, potem 100-300 mg/d; • Diazepam 2-5 mg 3 × dz; • Tolperyzon 50 mg 3 × dz, potem 100-150 mg do 5 × dz. <p>Powikłaniem leczenia może być zaleganie moczu z powodu zaburzonej czynności mięśnia zwieracza i związanego z tym nietrzymania moczu. Stosuje się wówczas leki sympatykomimetyczne (efedryna 25 mg 3 × dz) lub imipraminę 25 mg 3 × dz.</p> <p>Jeżeli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne i dochodzi do zalegania moczu mimo wdrożenia terapii, u kobiet wskazane jest samodzielne cewnikowanie kilka razy dziennie, a u mężczyzn – wprowadzenie cewnika na stałe.</p>
Zaparcia	Zaleca się spożycie pokarmów bogatych w błonnik, można stosować również leki zmiękczające stolec i osmotycznie czynne.
Zaburzenia czynności seksualnych	Skuteczna okazuje się pomoc psychiczna u części pacjentów. W leczeniu dyspareunii u kobiet zaleca się miejscowe maści z estrogenami lub preparaty nawilżające. Leczenie zaburzeń wzwodu opiera się na podawaniu preparatów inhibitorów fosfodiesterazy (sildenafil, tadalafil lub wardenafil).
Zaburzenia psychiczne	Najczęściej obserwuje się zaburzenia nastroju. Wskazana konsultacja psychiatryczna.
Zaburzenia funkcji poznawczych	Dotyczą 45-65% chorych. Wskazane jest postępowanie nefarmakologiczne, zalecane stosowanie treningu neuropsychologicznego.

2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej w terapii stwardnienia rozlanego odnaleziono zalecenia sformułowane przez *Polskie Towarzystwo Neurologiczne* (PTN) opublikowane w 2016 roku. Ze względu na to, że niniejszy dokument dotyczy produktu leczniczego przeznaczony do leczenia postaci rzutowej SM, szczegółowy opis postępowania wg wytycznych PTN ograniczono do postaci rzutowo-remisyjnej.

Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Eksperti Polskiego Towarzystwa Neurologicznego definiują postać rzutowo-remisyjną jako występowanie pogorszeń i poprawy choroby (rzutów i remisji). Aktywność choroby określana jest w przedziale czasowym wynoszącym jeden rok, na podstawie obrazu klinicznego albo badania MRI. Wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu kontrastu lub nowych albo wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem – wskazuje na aktywną postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Choroba o wysokiej aktywności oznacza brak odpowiedzi na leczenie trwające przynajmniej 12 miesięcy, co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby. Wg polskiej grupy ekspertów brak odpowiedzi leczniczej definiuje się jako utrzymywanie się zarówno aktywności klinicznej jak i rezonansowej (≥ 1 rzut choroby i ≥ 1 nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub 2 nowe zmiany T2-zależne). W wytycznych PTN określono również kryteria dla postaci agresywnej SM (RES), która jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI (Losy 2016).

Terapię należy rozpocząć niezwłocznie po postawieniu diagnozy. Leczenie oparte jest przede wszystkim na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby. Obecnie dostępnych jest wiele produktów leczniczych wpływających na zmniejszenie aktywności rzutowej choroby i spowolnienie narastania niepełnosprawności. Równoległe z terapią farmakologiczną u chorych uzasadnione jest przeprowadzanie rehabilitacji dostosowanej do potrzeb i możliwości pacjenta. Oprócz DMD chorzy na SM często wymagają leczenia objawowego i psychoterapii. Leczenie objawowe dotyczy terapii spastyczności, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, bólu przewlekłego, zaburzeń oddawania moczu i czynności seksualnych, zaparc i. in. (Losy 2016).

Leczenie rozpoczyna się od leków zaliczanych do I linii. Terapię 2 linii rezerwuje się dla chorych z dużą aktywnością choroby – tj. z brakiem odpowiedzi na leczenie (częściowa lub całkowita nieskuteczność) co najmniej jednym z leków stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia (SOT), lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Aktywność stwardnienia rozsianego ocenia się na podstawie rocznego wskaźnika rzutów choroby, progresji odnotowanej w badaniu rezonansu magnetycznego oraz postępu niepełnosprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS. Bezpośredni wpływ na decyzje terapeutyczne ma badanie MRI będące czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalne-

go, ponieważ występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częściej spotykane niż rzutów klinicznych (*Losy 2016*).

Leczenie pierwszej linii

Leczenie pierwszej linii obejmuje stosowanie preparatów: IFN- β , PEG-IFN β , octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu. Terapia IFN- β i octanem glatirameru powinna być kontynuowana tak długo, jak długo jest skuteczna i dobrze tolerowana. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby, nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących po stosowaniu innej terapii. Stosowanie preparatów zawierających fumaran dimetylu lub teryflunomid odbywa się drogą doustną, co daje im znaczną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w sytuacji konieczności przewlekłego stosowania (*Losy 2016*).

Leczenie I rzutu:

- **IFN- β 1a** – raz w tygodniu im. lub trzy razy w tygodniu sc.; pegylowana forma substancji może być podawana co dwa tygodnie;
- **IFN- β 1b** – podawany jest sc. co długi dzień;
- **PEG-IFN β 1a** – podawanie co dwa tygodnie;
- **Octan glatirameru** – raz dziennie sc. w dawce 20 mg;
- **Fumaran dimetylu** – początkowo 120 mg p.o. dwa razy na dobę, a następnie 240 mg dwa razy na dobę;
- **Teryflunomid** – p.o. tabletki 14 mg raz na dobę (*Losy 2016*).

Jeżeli pomimo zastosowanego leczenia nie obserwuje się poprawy choroby (występuje aktywność radiologiczna choroby) należy rozważyć zmianę leku w obrębie I linii. W przypadku braku odpowiedzi na terapię I linii w ciągu minimum 12 miesięcy, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zmianę leku na inny lub modyfikację terapii na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu (*Losy 2016*).

Leki drugiej linii

Utrzymywanie się choroby pomimo stosowania leków pierwszego wyboru (SOT) lub w przypadku postaci agresywnie postępującej (RES) jest wskazaniem do wdrożenia terapii II linii. Preparaty zaliczane do tej grupy zmniejszają częstość pojawiania się rzutów choroby o ponad 50% (*Losy 2016*):

- **Natalizumab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne podawane iv. w dawce 300 mg co 4 tygodnie; może być stosowany także w agresywnej postaci SM jako lek pierwszego wyboru. Przyjmowanie tego leku zwiększa ryzyko postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML); odstawienie preparatu wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu aktywności choroby (już po miesiącu od zaprzestania stosowania), dlatego autorzy rekomendują stosowania fingolimodu miesiąc po zaprzestaniu podawania natalizumabu (*Losy 2016*); wskazania rejestracyjne: lek jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w postaci rzutowo-remisyjnej SM o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:
 - pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg, lub
 - pacjenci z postacią RES, 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 wykonanym badaniem MRI (*ChPL Tysabri 2017*).
- **Fingolimod** – p.o. 0,5 mg/dobę; zalecany jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM (RES), lek drugiej linii w rzutowo-remisyjnej postaci SM w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii (SOT) (*Losy 2016*). Wskazania rejestracyjne: lek wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:
 - pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (SOT), lub
 - pacjenci z postacią RES RRMS, 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 (*ChPL Gilenya 2018*).
- **Mitoksantron** – iv. w dawce 12 mg/m² co trzy miesiące nie przekraczając łącznej dawki 140 mg/m², ze względu na kardi toksycywność preparatu; może być stosowany również w III linii leczenia; wskazania rejestracyjne: wtórnie postępująca postać SM lub postać rzutowo-remisyjna

– jako lek drugiej lub trzeciej linii, kiedy leki pierwszej linii okazały się nieskuteczne (*ChPL Mitoxantron Accord 2016*);

- **Alemtuzumab** – przeciwciało monoklonalne zalecane w agresywnych postaciach choroby, podawany w dawce 12 mg/dobę w infuzji dożylniej w początkowych 2 kursach leczenia z dodatkowymi kursami leczenia w razie potrzeby, pierwszy kurs obejmuje 12 mg/d przez 5 dni, drugi kurs 12 mg/d przez kolejne trzy dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po pierwszym kursie (*Losy 2016, ChPL Lemtrada 2018*).

Wśród innych leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego wyróżnia się:

- **Cyklofosfamid** – nie ma rejestracji w tym wskazaniu, jednak bywa stosowany w agresywnej postaci choroby, podawany dożylnie w terapii tak zwanymi pulsami lub w terapii indukcyjnej;
- **Azatiopryna** (*Losy 2016*).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, jednakże wynika to z faktu opracowania zaleceń przed rejestracją *MAVENCLAD*[®].

Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.

2.10.2 Refundacja produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w innych krajach Europy

Celem niniejszego rozdziału było tabelaryczne przedstawienie regionów, w których produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) został objęty refundacją.

Tabela 22. Status refundacyjny produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) w Europie (w oparciu o dane dostarczone od wnioskodawcy, aktualne na dzień 30.05.2018).

Region (źródło)	Status	Data obowiązywania refundacji	Stopień refundacji	Wskazanie
Norwegia	Refundacja	1.04.2018	-	-
Słowenia	Refundacja	1.06.2018	-	-
Holandia	Refundacja	1.03.2018	100%	Pacjenci z SM HDA nieodpowiadający na leczenie przynajmniej jednym DMD
Niemcy	Refundacja	1.09.2017	100%	Postać rzutowa SM o dużej aktywności
Wielka Brytania	Refundacja	1.11.2017	100%	Dorośli z SM o dużej aktywności, tylko jeśli pacjent ma rozpoznaną postać RES RRMS lub RRMS z nieadekwatną odpowiedzią na DMD

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Region (źródło)	Status	Data obowiązywania refundacji	Stopień refundacji	Wskazanie
Dania	Refundacja	01.10.2017	100%	RRMS i aktywność choroby podczas leczenia lekami 1. linii
Luksemburg	Refundacja	01.11.2017	100%	RMS o dużej aktywności
Izrael	Refundacja	01.01.2018	-	1. linia w RMS o dużej aktywności oraz 2. linia u pacjentów po niepowodzeniu 1. Linii leczenia
Szwecja	Refundacja	23.03.2018	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Bułgaria	Refundacja	15.05.2018	100%	1. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi 2. Rozpoznanie G.35 wg ICD-10 3. 2. linia
Finlandia	Refundacja*	01.05.2018	-	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Austria	Refundacja^	01.06.2018	-	2 linia RMS
Grecja	-	-	-	--
Hiszpania	Refundacja	01.06.2018	-	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Portugalia	Refundacja	01.06.2018	-	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi
Chorwacja	Refundacja	24.05.2018	-	1. linia SM o dużej aktywności + 2. Linia RRMS

* obowiązuje od 1.05.2018

^ obowiązuje od 1.06.2018r., ale koszt leczenia może zostać sfinansowany teraz po aktualnej cenie ze zwrotem w czerwcu;

Ponadto, obecnie toczy się proces oceniający słuszność finansowania kładrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozlanego w krajach: Belgia, Łotwa, Włochy, Irlandia, Słowacja, Czechy, Węgry, Malta, Francja.

2.10.3 Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione wyłącznie w zakresie zaleceń dotyczących postaci rzutowej stwardnienia rozlanego. Poszczególne rekomendacje podano w kolejności od najnowszych. Warto zauważyć, że większość zaleceń została opracowana przed rejestracją produktu MAVENCLAD® w leczeniu stwardnienia rozlanego, z tego powodu wytyczne mogą nie uwzględniać stosowania kładrybiny w tabletkach w postępowaniu terapeutycznym.

Eksperti *The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* oraz *The European Academy of Neurology* wydali w 2018 roku wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów ze stwardnieniem rozlanym. Rekomenduje się zastosowanie interferonu lub ocetanu glatirameru u pacjentów z postacią CIS (z ang. *Clinically Isolated Syndrome*) i obecnymi zmianami w MRI sugerującymi rozpoznanie SM, ale niespełniającymi kryteriów dla stwardnienia rozlanego. W terapii aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego zaleca się stosowanie dostęp-

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

nych preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kładrybina w tabletkach, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab. Podczas wyboru odpowiedniego leku należy wziąć pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i choroby współistniejące, aktywność/ciężkość choroby, profil bezpieczeństwa leku oraz dostępność preparatu. W przypadku niepowodzenia leczenia 1 linii zaleca się zmianę terapii na preparaty o wysokiej skuteczności jak np. alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab (*ECTRIMS EAN 2018*).

W 2018 roku zostały również wydane wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *American Academy of Neurology* dotyczące terapii DMD u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem SM. Eksperti zalecają stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu u pacjentów z SM o dużej aktywności choroby. Ponadto, rekomenduje się stosowanie azatiopryny lub kładrybiny u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do innych zarejestrowanych DMD. Autorzy wyróżniają możliwość zmiany terapii na inny DMD w określonych sytuacjach (przynajmniej 1 rzut choroby, 2 lub więcej nowych zmian w MRI lub postępująca niepełnosprawność po roku stosowania DMD) (*AAN 2018*).

Odnaleziono wytyczne *European Multiple Sclerosis Experts* dotyczące stosowania alemtuzumabu w praktyce klinicznej. Rekomenduje się podawanie alemtuzumabu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z dużą aktywnością choroby rozpoznaną klinicznie i radiologicznie, bez względu na poziom niepełnosprawności. Eksperti, odwołując się do własnego doświadczenia klinicznego stwierdzają, że stosowanie alemtuzumabu wydaje się być skuteczne u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których rozpoznano szybko postępującą postać SM (RES) oraz u chorych, u których wystąpił rzut choroby pomimo leczenia (SOT). Fingolimod i natalizumab są rekomendowane do stosowania w leczeniu RRMS u chorych z postacią o dużej aktywności choroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby lub u chorych z rozpoznaną agresywną postacią SM (RES) (*EMSE 2017*).

W wytycznych zaproponowanych przez *Association of British Neurologists* w 2015 roku zawarto zalecenia dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego uwzględniając rzutowo-remisyjną postać choroby. Postać aktywną choroby zdefiniowano jako pojawienie się dwóch lub więcej klinicznych rzutów choroby w poprzednim roku. Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać od I kategorii leków, do której zaliczają się: IFN β , PEG IFN β , octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Pacjentom z rzutem choroby pomimo leczenia 1 linii (interferon- β , octan glatirameru) i z obecnością w MRI przynajmniej jednej zmiany wzmacnianej gadoliną lub przynajmniej 9 hiperintensywnych zmian w sekwencji T2, zaleca się stosowanie natalizumabu lub alemtuzumabu, które charakteryzują się podobną skuteczno-

ścią. Wskazania do alemtuzumabu są mniej restrykcyjne jednak ze względu na zdarzenia niepożądane zaleca się, aby alemtuzumab był stosowany głównie u pacjentów z najbardziej aktywnymi postaciami SM (ABN 2015).

Wytyczne Wielkiej Brytanii opracowane przez komitet *National Health Service Commissioning Board* (NHSCB), opublikowane w 2014 roku, dotyczące stosowania terapii modyfikującej przebieg u chorych na stwardnienie rozsiane zawierają zalecenia postępowania w przypadku rozpoznania rzutowo-remisyjnej postaci. Rekomenduje się podawanie INF- β i octanu glatirameru u dorosłych pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia, u których odnotowano przynajmniej dwa klinicznie istotne rzuty choroby w ciągu dwóch lat, którzy są zdolni do poruszania się na odległość 10 metrów i więcej (100 metrów w przypadku octanu glatirameru). Nie należy stosować tego leczenia u ciężarnych i kobiet w okresie około koncepcyjnym. Rekomenduje się, aby w leczeniu agresywnej postaci RRMS stosować natalizumab, szczególnie u pacjentów z ≥ 2 rzutami powodującymi niepełnosprawność w przeszłości. U pacjentów z wysoką aktywnością choroby zaleca się stosowanie fingolimodu, szczególnie jeśli nie uzyskano poprawy po poprzednim leczeniu pomimo stosowania terapii 1 linii (INF- β lub GA), jeśli nie uległ zmianie lub wzrósł wskaźnik rzutów choroby lub ciężkość nawrotów w porównaniu z poprzednim rokiem. Fingolimod może stanowić alternatywę dla natalizumabu u chorych, u których stwierdzono wysokie ryzyko rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) (NHSCB 2014).

Wg niemieckich wytycznych opracowanych w 2014 roku przez komitet *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* w leczeniu postaci rzutowej SM zaleca się stosowanie INF- β i GA. Eksperci rekomendują, aby u pacjentów z bardzo dużą aktywnością choroby i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie stosować fingolimod lub natalizumab. U chorych z RRMS o wyjątkowo wysokiej aktywności zaleca się podawanie mitoksantronu. W ramach terapii zaleca się także stosowanie azatiopryny, kiedy leczenie INF- β nie jest możliwe lub jeśli uzyskano pozytywną odpowiedź na takie leczenie (DGN 2014).

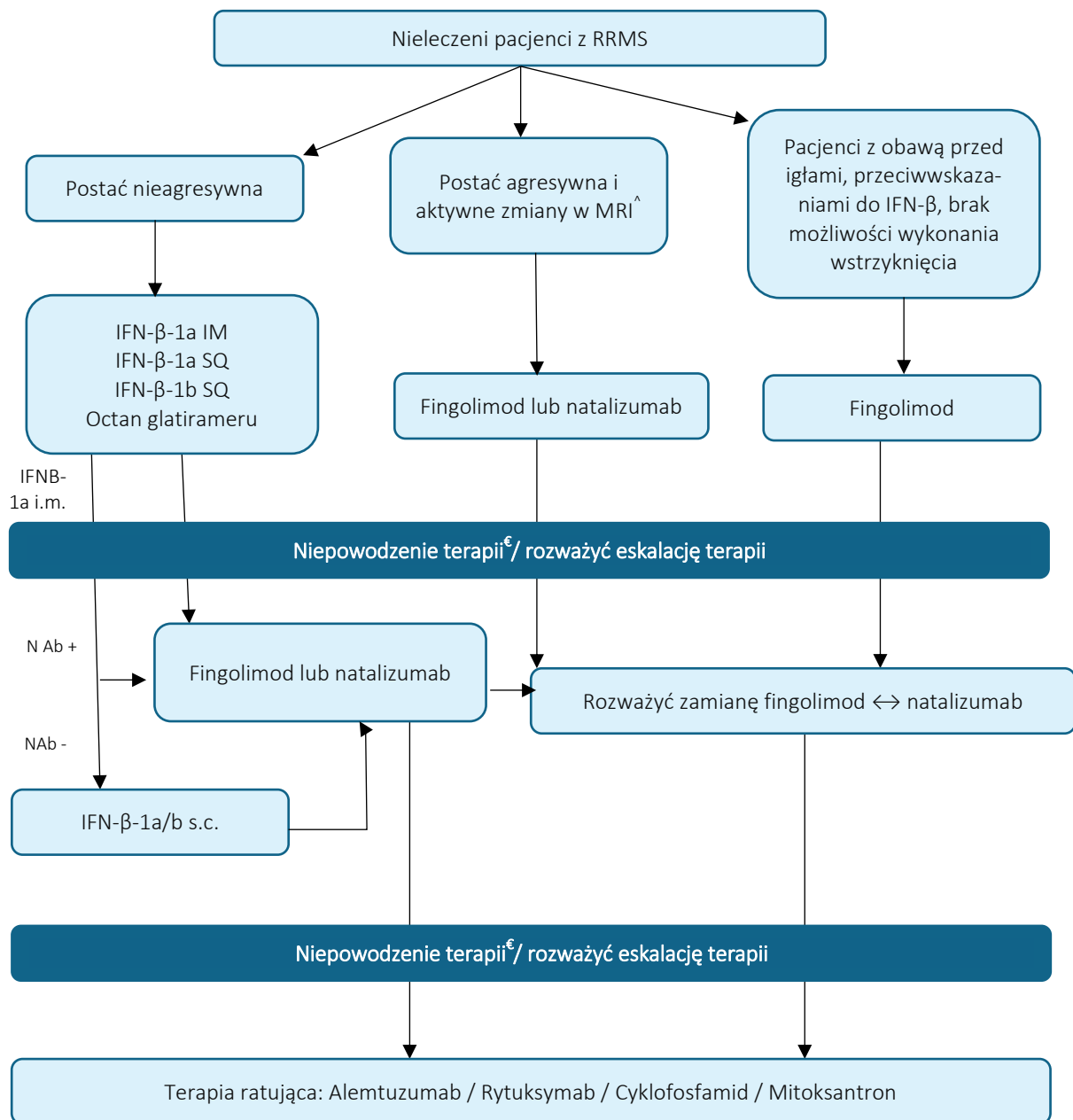
Neurologzy Bliskiego Wschodu w 2013 roku opublikowali dokument stanowiący konsensus dotyczący wytycznych postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla stwardniania rozsianego. Wyróżniono 5 leków zaakceptowanych przez amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA), które zaleca się w terapii rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego:

- Interferon- β -1a im., interferon- β -1b sc., interferon- β -1b im.;
- Octan glatirameru;
- Fingolimod – podawany doustnie;

- Natalizumab – przeciwciało monoklonalne, zwiększa ryzyko rozwoju PML (*Yamout 2013*).

Zaleca się, aby leczenie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego rozpocząć od podawania INF- β (domięśniowo lub podskórnie) lub octanu glatirameru. Można podawać fingolimod jako leczenie 1 linii jeżeli występują przeciwwskazania do podawania INF- β lub GA lub pacjent nie godzi się na podawanie leku we wstrzyknięciach (lub nie ma możliwości przeprowadzenia takiego podania). U pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby (≥ 2 rzuty choroby prowadzące do niepełnosprawności w poprzednim roku oraz aktywne zmiany w MRI) zaleca się rozpoczęcie terapii od natalizumabu lub fingolimodu. Ważnym elementem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest także ocena poziomu przeciwciał anti-JCV w osoczu. Brak stwierdzenia obecności przeciwciał anti-JCV stanowi wskazanie do wdrożenia terapii natalizumabem ze względu na niskie ryzyko PML. Pacjentom z pozytywnym wynikiem oceniającym miano przeciwciał anti-JCV (szczególnie chorzy po wcześniejszej terapii immunosupresyjnej) zaleca się stosowanie fingolimodu. U pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie terapii 1 linii można rozważyć zwiększenie dawki interferonu beta, po wykluczeniu obecności przeciwciał neutralizujących (NABs, z ang. *Neutralizing Antibodies*). W leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii 1 linii zaleca się również zastosowanie fingolimodu lub natalizumabu (w zależności od obecności przeciwciał przeciwko JCV) (*Yamout 2013*). Algorytm postępowania w leczeniu RRMS wg CMRO został przedstawiony poniżej.

Wykres 2. Algorytm postępowania w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (Yamout 2013).



[^] > 2 rzutów choroby w ciągu roku doprowadzających do niepełnosprawności;

[€] ≥ 2 aktywne zmiany i objawy klinicznej aktywności choroby (≥ 1 rzut choroby lub progresja niepełnosprawności).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w wytycznych z 2013 roku zaleca stosowanie octanu glatirameru lub INF-β jako terapii pierwszego wyboru w leczeniu RRMS. Brak odpowiedzi na leczenie lub obecność przeciwwskazań do stosowania GA sugeruje rozpoczęcie terapii od INF-β i od-

wrotnie, brak odpowiedzi lub przeciwwskazania do leczenia INF- β sugeruje wdrożenie GA. Po niepowodzeniu powyższej terapii zaleca się zastosowanie fumaranu dimetylu, fingolimodu lub natalizumabu. Nie rekomenduje się terapii skojarzonych (*CADTH 2013*).

Eksperti *Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya* zalecają leczenie INF- β lub octanem glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM oraz aktywnymi ogniskami widocznymi w MRI. Rekomenduje się, aby pacjentom niereagującym na powyższe leczenie pierwszego wyboru oraz pacjentom nieleczonym z rzutową postacią SM o agresywnym przebiegu podawać fingolimodu lub natalizumab w celu zmniejszenia częstości występowania ognisk demielinizacyjnych i spowolnienia postępu niepełnosprawności. Po niepowodzeniu leczenia agresywnej postaci RRMS zaleca się stosowanie mitoksantrolu. W zakresie terapii RRMS wyróżnia się również azatioprynę, którą rekomenduje się do stosowania w przypadku współistniejących chorób ogólnoustrojowych lub zapalenia nerwu wzrokowego. Szczególnie agresywne postaci choroby niereagujące na leczenie są wskazaniem do wdrożenia leczenia cyklofosfamidem (*CEM-Cat 2012*).

Podczas poszukiwania wytycznych klinicznych praktyki zagranicznej odnaleziono kilka dokumentów opracowanych przez brytyjski komitet *National Institute for Care Excellence (NICE)*, w których przedstawiono zalecenia postępowania m.in. dotyczące leczenia modyfikującego przebieg choroby. Główny dokument stanowiący właściwe wytyczne został opublikowany w 2002 roku, a następnie opublikowano rekomendacje dla pojedynczych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu: interferon beta i octan glatirameru (2018 r.), natalizumab (2007 r.), fingolimod (2012 r.), alemtuzumab (2014 r.), fumaran dimetylu (2014 r.), teryflunomid (2014 r.), daklizumab (2017 r.).

Główne rekomendacje przedstawiono poniżej:

- **IFN β , GA** – IFN β 1a i GA rekomendowane jako opcja terapeutyczna w RRMS; IFN β 1b rekomendowany w RRMS u chorych, u których wystąpiło ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich dwóch lat lub występuje SPMS z powtarzającymi się rzutami (*NICE 2018*);
- **Natalizumab** – rekomendowany w postaci agresywnej (RES) RRMS u chorych, u których doszło do dwóch lub więcej rzutów powodujących niepełnosprawność w ciągu jednego roku, jednej lub więcej zmian wzmacnianych gadolinem lub istotnego zwiększenia zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI (*NICE 2007*);

- **Fingolimod** – rekomendowany do leczenia RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia INF- β (SOT) (wskaźnik rzutów choroby taki sam lub większy w porównaniu z poprzednim rokiem, trwający poważny rzut choroby pomimo zastosowanego leczenia) (*NICE 2012*);
- **Teryflunomid** – zalecany u pacjentów z RRMS, u których pojawiają się ≥ 2 klinicznie istotne rzuty choroby w ciągu dwóch lat. Nie rekomendowany w postaci o wysokiej aktywności i agresywności (*NICE 2014a*);
- **Fumaran dimetylu** – zalecany w leczeniu RRMS, jeśli nie występuje postać o dużej aktywności choroby lub wysokiej agresywności (*NICE 2014b*);
- **Alemtuzumab** – rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu RRMS o aktywnym przebiegu (RES+SOT) (*NICE 2014*);
- **Daklizumab** – zalecenie oddalone ze względu na wycofanie produktu daklizumab z użytku;
- **Okrelizumab** – obecnie w trakcie oceny (*NICE 2018a*).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również wytyczne NICE dla leczenia produktem **MAVENCLAD® - kładrybiną w tabletkach (2017 r.)**. Biorąc pod uwagę rejestrację leku pod koniec sierpnia 2017 – ocena NICE i pozytywna rekomendacja co do stosowania **MAVENCLAD®** w leczeniu RRMS nastąpiła niezwykle szybko (grudzień 2017). Kładrybina w tabletkach rekomendowana jest przez NICE u dorosłych chorych z rozpoznaną SM o dużej aktywności

- w grupie pacjentów z postacią RES RRMS zdefiniowaną jako wystąpienie przynajmniej dwóch rzutów choroby w poprzednim roku oraz przynajmniej jednej zmiany w sekwencji T1 Gd (+)
- u osób z RRMS, po niepowodzeniu leczenia DMD, u których wystąpił przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz zaobserwowano aktywność choroby w badaniu MRI (SOT) (*NICE 2017*).

Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.

2.10.4 Przestrzeganie zasad leczenia/stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (z ang. *adherence/compliance*)

Stosowanie się do zalecanego schematu leczenia stwardnienia rozsianego z perspektywy pacjenta stanowi wyzwanie, przede wszystkim ze względu na długi czas trwania terapii oraz konieczność przewlekłego podawania leków w celu utrzymania pożądanego efektu (*Evans 2012*). Badanie przeprowadzone w Kanadzie na pacjentach z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (n = 1896) w 1995 i 2008

roku wykazało, że wytrwałość w leczeniu jedną opcją terapeutyczną zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby, a ponadto, że pacjenci którzy leczą się dłużej z powodu SM oraz których poziom niepełnosprawności jest wyższy, charakteryzują się większym ryzykiem przerwania leczenia DMD (*Evans 2012*). Mediana czasu do zaprzestania leczenia lub zmiany dotychczasowej terapii wynosiła 2,9 lat (95% CI: 2,5; 3,2). 25% pacjentów przerwało terapię w ciągu pierwszego roku leczenia, podczas gdy mediana czasu do przerwania leczenia wśród pacjentów, u których stosowano DMD w 1 linii wynosiła 6,3 lat (95% CI: 5,8; 6,7) (*Evans 2012*). Badania obserwacyjne, retrospektywne wykazały, że pomimo wysokiego odsetka pacjentów stosujących się do leczenia opartego na nowych DMD, ponad ¼ chorych z RRMS ma tendencję do przerwania leczenia w ciągu pierwszego roku terapii (*Bergvall 2014, Holliday 2014*). Przegląd literatury 5 prospektywnych oraz retrospektywnych badań opublikowanych między 2001-2011 rokiem na temat pacjentów z SM otrzymujących octan glatirameru wykazał, że średnia ważona wskaźników dotyczących przestrzegania zaleceń lekarskich wynosiła 56,8% (*Menzin 2013*). Pacjenci z RRMS, którzy przerwali leczenie są narażeni na pojawianie się rzutów choroby i częstsze hospitalizacje w porównaniu z pacjentami, którzy postępują zgodnie z wyznaczonym leczeniem, co podkreśla znaczenie postępowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi w celu osiągnięcia lepszych wyników terapii (*Katsarava 2015*).

2.10.5 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (z ang. *unmet need*)

Pomimo wielu opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu RRMS, wśród pacjentów odnotowuje się wciąż istniejące niezaspokojone potrzeby zdrowotne w zakresie skutecznego leczenia, które zaofertuje postępowanie alternatywne dla przewlekłej immunosupresji, wiążącej się ze wzrostem ryzyka infekcji i nowotworzenia. Kluczowa jest odpowiednia i szybka pomoc pacjentom, ponieważ każda zwłoka może doprowadzić młodego człowieka do niepełnosprawności. Poszukuje się bezpieczniejszej terapii, łatwiejszej w stosowaniu i niewymagającej częstych modyfikacji dawkowania, a tym samym nieobciążającej pacjenta – co ułatwi chorym przestrzeganie zasad leczenia. Odpowiedzią na te potrzeby może być wprowadzenie leczenia umożliwiającego wygodne podawanie preparatu, ułatwiające postępowanie zgodnie z zaleceniami lekarskim, a tym samym wpływającego na efekt leczenia.

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku, który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (*EPAR MAVENCLAD® 2017*).

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania. Większość z leków wymaga podania we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, co znacznie utrudnia terapię pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Aktualnie refundacją w Polsce objęte są trzy preparaty stosowane do leczenia stwardnienia rozsianego, które podawane są drogą doustną: *Gilenya*[®], *Tecfidera*[®], *Aubagio*[®], co znacznie ułatwia chorym terapię, jednak wymaga ciągłego stosowania i monitorowania leczenia (*ChPL Gilenya 2018, ChPL Tecfidera 2018, ChPL Aubagio 2018*). Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Odpowiedzią na te potrzeby może być produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®], który jest stosowany doustnie w korzystnych dla pacjentów cyklach. Leczenie trwa przez dwa lata (1 cykl na rok). Każdy cykl składa się z dwóch tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich (*Stanton 2015, ChPL MAVENCLAD*[®] 2018).

Ponadto w polskich warunkach refundacyjnych tylko wystąpienie co najmniej 1 rzutu ciężkiego lub 2 umiarkowanych w połączeniu ze zmianami w MRI umożliwia zastosowanie leków dedykowanych przez zalecenia kliniczne dla populacji SOT. Natomiast powszechnie stosowana definicja SOT, zgodna z wytycznymi, nie ogranicza kwalifikacji ze względu na ciężkości rzutów klinicznych. Zgodnie z wytycznymi i przyjętą również przez NICE definicją SOT - 1 rzut kliniczny wraz ze zmianami MRI stanowi wskazanie do stosowania wysoce skutecznych leków jak kładrybina w tabletkach, natalizumab czy fingolimod. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba pacjentów w Polsce, by być leczonymi zgodnie z powszechnie przyjętymi zaleceniami, a możliwość zastosowania kładrybiny w tabletkach w podgrupie chorych SOT zgodnej z wytycznymi, tj. spełniających kryteria częściowej nieskuteczności w programie B.29 (rzut kliniczny i zmiany MRI) odpowiada na te potrzeby (*MZ 26/04/2018, Losy 2016, NICE 2017*).

Powyższy wniosek potwierdzają dane opublikowane w raporcie fundacji *Watch Health Care* oraz Fundacji *Warsaw Enterprise Institute* gdzie oszacowano, że dostęp do leczenia modyfikującego przebieg choroby ma tylko 26% pacjentów, a kryteria programów lekowych w Polsce są na tyle restrykcyjne, że w istotny sposób ograniczają dostęp do leków drugiej linii. Wg szacunkowych obliczeń ekspertów w 2017 roku w ramach terapii II linii leczonych było tylko 9% chorych na SM. Wobec powyższego niezaspokojoną potrzebą pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego jest szybsza kwalifikacja cho-

rych leczonych nieskutecznie w ramach I linii oraz konieczność modyfikacji definicji nieskuteczności leczenia preparatami I linii, gdyż obecne kryteria wydłużają okres życia chorych z aktywnym procesem chorobowym, podczas nieskutecznej terapii (WEI 2018). Program lekowy dla produktu leczniczego MAVENCLAD® odpowiada na apele ekspertów. Wprowadzenie programu na wnioskowanych warunkach pozwoli pacjentom z dużą aktywnością choroby pomimo zastosowanego leczenia do wcześniejszej kwalifikacji do leczenia preparatami o wyższej skuteczności (II linia) niż I linii.

2.10.6 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, obecnie nie istnieje jeden, obowiązujący algorytm postępowania w leczeniu RRMS, jednak wiele towarzystw naukowych na świecie opublikowało wytyczne praktyki klinicznej mające na celu ułatwienie podejmowania decyzji terapeutycznej. Schematy leczenia różnią się w zależności od regionu i dostępnych w danym miejscu leków modyfikujących przebieg choroby. W powyższym opracowaniu uwzględniliśmy zalecenia ekspertów publikowane w latach od 2007 do 2018, dlatego należy interpretować je z ostrożnością, mając na uwadze liczbę nowo zarejestrowanych preparatów DMD, które pojawiły się w ostatniej dekadzie, a które mogły zostać nieuwzględnione w poszczególnych wytycznych ze względu na datę publikacji. Przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego nastąpił również w zakresie koncepcji leczniczych (terapię eskalacyjne i indukcyjne), które także w wielu przypadkach nie zostały jeszcze uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej, co może być przyczyną rozbieżności pomiędzy dokumentami.

W świetle odnalezionych zagranicznych, międzynarodowych i polskich zaleceń klinicznych leczenie rzutowej postaci stwardnienia rozsianego opiera się na stosowaniu: interferonu- β , peginterferonu- β , octanu glatirameru, fingolimodu, fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, natalizumabu, mitoksantronu, teryflunomidu. W świeżo opublikowanych wytycznych NICE, ECTRIMS-EAN oraz AAN uwzględniono również kladrybinę w tabletkach.

W większości analizowanych wytycznych towarzystw naukowych rekomendowano stosowanie interferonu- β lub octanu glatirameru jako leczenie pierwszego wyboru w RRMS. Leczenie postaci o agresywnym przebiegu choroby (RES) oraz z aktywnością choroby mimo leczenia (SOT) głównie opiera się na stosowaniu **natalizumabu** lub **fingolimodu**. W nowszych rekomendacjach grup eksperckich zalecano w tych wskazaniach także terapię **alemtuzumabem**. Najnowsze rekomendacje NICE z 2017 roku zalecają również stosowanie **kladrybiny w tabletkach** we wnioskowanej populacji RRMS o dużej aktywności. Dawniej stosowane klasyczne leki immunospresyjne (np. cyklofosfamid, mitoksantron, itp.) były wska-

zywane jedynie w szczególnych sytuacjach klinicznych, zazwyczaj po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych. Należy również podkreślić, że w większości wytycznych nie zaznaczono ciężkości rzutów jako kryterium rozpoznania podgrupy HDA (w tym RES lub SOT). W populacji SOT w polskich warunkach tylko rzut ciężki lub 2 umiarkowane w połączeniu ze zmianami MRI umożliwiając otrzymywanie leków zalecanych przez międzynarodowe wytyczne kliniczne do stosowania w populacji SOT. U chorych z częściową nieskutecznością leczenia w programie B.29 przy wystąpieniu rzutów klinicznych lub zmian w MRI możliwa jest zmiana leczenia na innych lek 1 linii. Proponowany program lekowy odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów umożliwiając, w przypadku części chorych spełniających ogólne kryteria SOT (rzut kliniczny oraz zmiany MRI), zastosowanie kladrybiny w tabletkach, dedykowanej do tej podgrupy pacjentów przez zalecenia kliniczne.

Odnalezione wytyczne podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej leczenia postaci rzutowej stwardnienia rozsiaśnianego o dużej aktywności (RES i SOT).

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	RES	SOT
Europa (ECTRIMS EAN 2018)	<i>The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>	bd.	alemtuzumab fingolimod natalizumab
USA (AAN 2018)	<i>American Academy of Neurology</i>		alemtuzumab, fingolimod, natalizumab* kladrybina, azatiopryna ¹
Europa (EMSE 2017)	<i>European Multiple Sclerosis Experts</i>	fingolimod natalizumab alemtuzumab	fingolimod natalizumab alemtuzumab
Polska (Losy 2016)	<i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne</i>	natalizumab fingolimod alemtuzumab cyklofosfamid [^]	natalizumab fingolimod mitoksantron
Wielka Brytania (ABN 2015)	<i>Association of British Neurologists</i>	fingolimod	natalizumab alemtuzumab
Wielka Brytania (NHSCB 2014)	<i>National Health Service Commissionin Board</i>	natalizumab fingolimod ^s	fingolimod
Niemcy (DGN 2014)	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>	fingolimod natalizumab mitoksantron	fingolimod natalizumab
Bliski Wschód	Konsensus	natalizumab	natalizumab

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiaśnianego o dużej aktywności choroby

Państwo/ region	Organizacja (źródło)	RES	SOT
(Yamout 2013)	ekspertów	fingolimod	fingolimod alemtuzumab/rytuksymab/cyklofosfamid/ mitoksantron ^{&}
Kanada (CADTH 2013)	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	bd.	fumaran dimetylu fingolimod natalizumab
Hiszpania (CEM-Cat 2012)	<i>Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya</i>	fingolimod natalizumab	fingolimod natalizumab mitoksantron [#] cyklofosfamid ²
Wielka Brytania (NICE 2002-2017)	<i>National Institute for Care Excellence</i>	natalizumab alemtuzumab kladrybina w tabletkach	fingolimod alemtuzumab kladrybina w tabletkach

[^] lek niezarejestrowany, jednak bywa stosowany w tym wskazaniu;

^{\$} stanowi alternatywę dla natalizumabu, gdy duże ryzyko PML;

[&] zalecane jako III linia leczenia, terapia ratująca;

[#] zalecany po niepowodzeniu leczenia agresywnej postaci SM (RES);

¹ zalecane u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do innych zarejestrowanych DMD;

² zaleca się do leczenia wyjątkowo agresywnych postaci SM niereagujących na leczenie;

^{*} zaleca się w leczeniu SM o dużej aktywności choroby.

3 Aktualny sposób postępowania klinicznego i finansowania w stwardnieniu rozсіяnym w Polsce

- W polskich warunkach leczenie preparatami modyfikującymi przebieg choroby jest możliwe w zakresie dwóch programów lekowych [„Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” oraz „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”].
- Zgodnie z refundacją w postaci RES stwardnienia rozсіяnego możliwe jest zastosowanie alemtuzumabu, natalizumabu lub fingolimodu
- Pacjenci spełniający kryteria całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia stwardnienia rozсіяnego zdefiniowane zgodnie z programem lekowym otrzymują leczenie fingolimodem lub natalizumabem, a w przypadku częściowej nieskuteczności 1 linii można zamienić lek na inny lek z 1 linii. Obie te populacje składają się na SOT – postać z aktywnością choroby mimo stosowania leków DMD.

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w polskich warunkach odbywa się w ramach dwóch programów lekowych:

- „LECZENIE STWARDNIENIA ROZŚIANEGO (ICD-10 G 35)” – Załącznik B.29., określający uprawnienia do refundacji interferonu beta 1a i 1b, peginterferonu beta 1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu oraz alemtuzumabu;
- „LECZENIE STWARDNIENIA ROZŚIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZŚIANEGO (ICD-10 G 35)” – Załącznik B.46., określający uprawnienia do refundacji natalizumabu i fingolimodu.

Wśród leków zalecanych do leczenia 1 linii aktualnie refundowane są preparaty: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru i teryflunomid. Do terapii tymi substancjami włączani są pacjenci, u których w ciągu roku poprzedzającego kwalifikację wystąpił rzut kliniczny lub w obrazie MRI pojawiło się nowe ognisko wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego (Gd+) oraz którzy uzyskali ≥ 10 pkt w systemie punktacji uwzględniającym czas trwania choroby, liczbę rzutów w ostatnim roku i stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym.

Wystąpienie u pacjenta **szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (RES)** – rozpoznawanej, jeżeli u chorego wystąpiły ≥ 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie

rzutu wzrost EDSS o min. 2 pkt) oraz w badaniu MRI obecna była >1 nowa zmiana GD(+) lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie ≥ 9 zmian) kwalifikuje pacjenta do rozpoznania **choroby o dużej aktywności** i do refundacji alemtuzumabu (jeśli kryteria zostały spełnione w okresie roku przed kwalifikacją) w ramach programu B.29 oraz fingolimodu i natalizumabu (pod warunkiem braku stwierdzonej obecności przeciwciał anty-JCV) – w ramach programu B.46.

Natomiast pacjenci, u których występuje **aktywność pomimo stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (SOT)**, czyli tacy, u których w ocenie skuteczności, dokonanej po co najmniej rocznym leczeniu interferonem beta, peginterferonu beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, stwierdzono całkowitą nieskuteczność definiowaną jako

- wystąpienie ≥ 2 rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1-2 pkt. lub wzrost o 2 pkt w zakresie 1-2 układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w ≥ 4 układach funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS > 2 pkt)
- i w badaniu MRI obecność > 1 nowej zmiany Gd (+) albo > 2 nowych zmian w sekwencji T2,

spełniają kryteria kwalifikujące do refundacji natalizumabu (pod warunkiem braku stwierdzonej obecności przeciwciał anty-JCV) i fingolimodu.

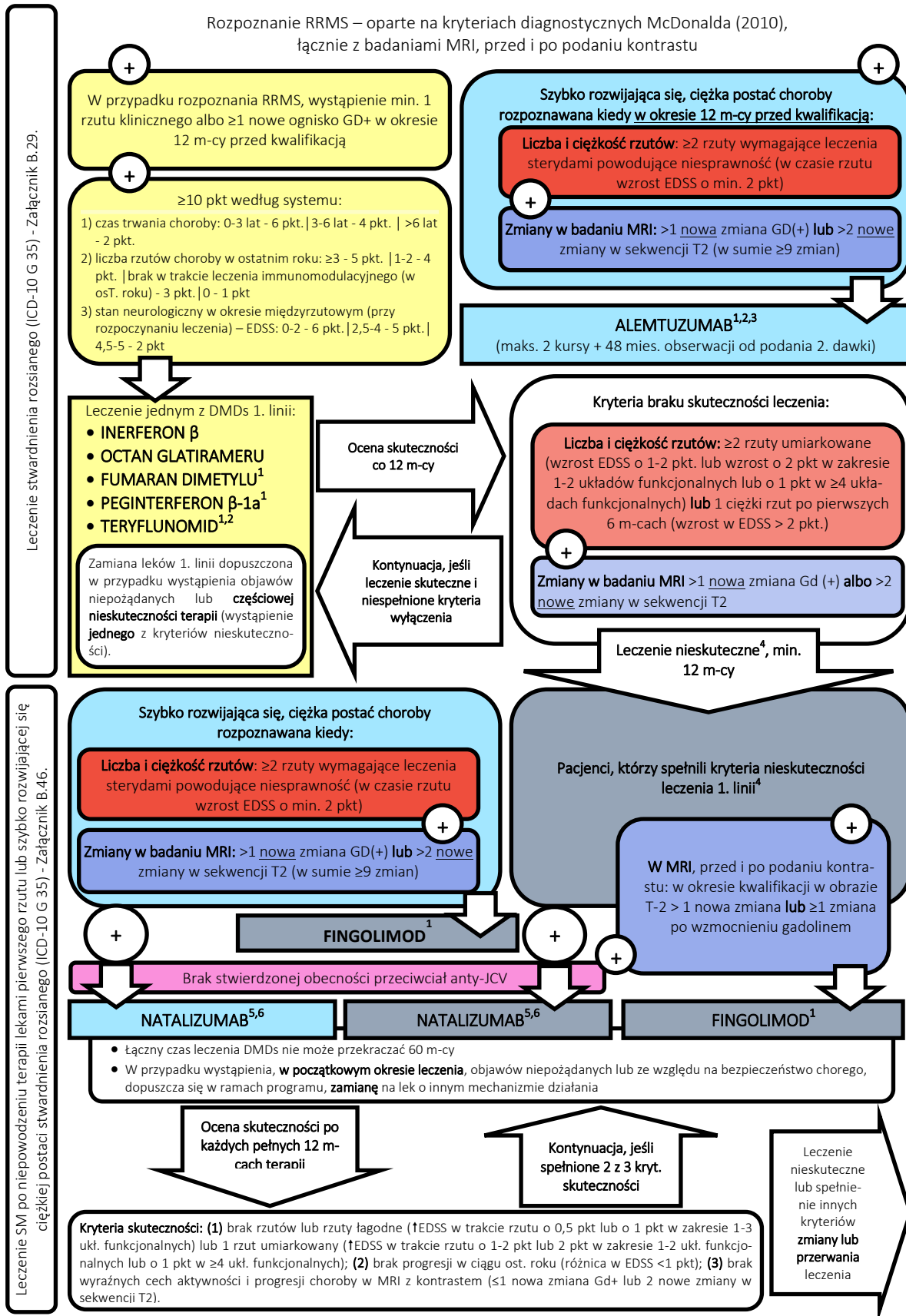
Ponadto w programie B.29. w przypadku stwierdzenia u pacjenta **aktywności choroby pomimo stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (SOT)**, tj. u którego w ocenie skuteczności, dokonanej po co najmniej rocznym leczeniu interferonem beta, peginterferonu beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, stwierdzono częściową nieskuteczność (definiowaną jako spełnienie tylko 1 z 2 z wymienionych powyżej kryteriów nieskuteczności leczenia 1 linii) lub wystąpienie objawów niepożądanych - uprawnia do zmiany na inny lek 1 linii.

W programie B.46. możliwa jest zamiana natalizumabu na fingolimod (i vice versa) w początkowym okresie leczenia – w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego.

Maksymalny czas leczenia w programie dla leków 1 linii w programie B.29 nie został określony – leczenie może być refundowane tak długo, jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia. Łączny czas leczenia pacjenta w ramach programu B.46 zależy od decyzji lekarza (MZ 26/04/2018). Terapia alemtuzumabem składa się z dwóch początkowych kursów leczenia oraz, w razie potrzeby, do 2 dodatkowych kursów (*ChPL Lemtrada 2018*). Należy jednak zwrócić uwagę, że

w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 maksymalny czas trwania leczenia alemtuzumabem obejmuje 2 kursy leczenia oraz 48-miesięczny okres obserwacji od podania drugiej dawki leku (MZ 26/04/2018).

Kluczowe kryteria kwalifikacji do poszczególnych leków refundowanych w programach, z uwzględnieniem kryteriów częściowej i pełnej nieskuteczności leczenia 1 linii, zobrazowano na schemacie poniżej. Natomiast szczegółowe tabelaryczne zestawienie wszystkich zapisów obecnie funkcjonujących programów lekowych (B.29. i B.46.), umożliwiające porównanie dowolnych parametrów programu dla poszczególnych leków, zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.14).



¹ – wymagany także wiek od 18 roku życia; ² – w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest antykoncepcja; ³ – wymagany brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem; ⁴ – nie dotyczy teryflunomidu ani alemtuzumabu; ⁵ – wymagany także wiek od 12 roku życia; ⁶ – z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem

4 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy MAVENCLAD® został zarejestrowany do stosowania w terapii modyfikującej przebieg choroby u pacjentów dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (*ChPL MAVENCLAD® 2018*).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 26 kwietnia 2018 roku w ramach leczenia stwardnienia rozsianego dostępne są dwa programy lekowe: załącznik B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” i załącznik B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”.

Program lekowy B.29 dotyczy stosowania interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu i alemtuzumabu w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Dla każdego z preparatów opracowano kryteria konieczne do spełnienia celem rozpoczęcia terapii. W celu rozpoczęcia leczenia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem u chorego z rozpoznaną postacią rzutową SM należy stwierdzić wystąpienie przynajmniej jednego rzutu klinicznego lub co najmniej jednego nowego ogniska Gd(+) w MRI. Należy zwrócić uwagę, że w tej populacji chorych dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych **lub częściowej nieskuteczności** terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - a. ≥ 2 umiarkowanych rzutów (wzrost EDSS o 1 do 2 punktów w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 punkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - b. 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 punktów);
- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a. >1 nowa zmiana Gd(+);
 - b. >2 nowe zmiany w sekwencji T2.

Wspólne spełnienie obu powyższych kryteriów (odnośnie liczby i ciężkości rzutów oraz zmian w MRI) stanowi o **całkowitym braku skuteczności terapii** i umożliwia włączenie chorego do programu B.46.

W ramach programu B.29 możliwe jest również stosowanie alemtuzumabu u chorych, u których rozpoznano szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (RES). Kryteria kwalifikacji do leczenia alemtuzumabem spełniają pacjenci, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (wzrost EDSS o minimum 2 punkty) oraz stwierdzono więcej niż jedną nową zmianę Gd(+) w MRI lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian). W tabeli poniżej zestawiono kryteria wymagane do wdrożenia poszczególnych leków w ramach programu lekowego B.29. Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami, co oznacza, że wszystkie oznaczone kryteria w danej kolumnie muszą zostać spełnione do otrzymania leku natomiast poszczególne kolumny stanowią alternatywę

Tabela 24. Kryteria definiujące populację w programie lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego B.29" (MZ 26/04/2018).

Kryteria	Interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid*	Alemtuzumab
>2 nowe zmiany w T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)		✓
≥1 nowa zmiana w T1 Gd (+) w ciągu 12 miesięcy	✓	
>1 nowa zmiana w T1 Gd (+) w ciągu 12 miesięcy	LUB	✓ LUB
≥1 rzut kliniczny w ciągu 12 miesięcy	✓	
≥2 rzuty kliniczne w ciągu 12 miesięcy [^]		✓ ✓

[^] wymagające leczenia sterydami, wzrost EDSS o minimum 2 punkty;

* zmiana leczenia w obrębie leków 1 linii jest możliwa w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii.

Program lekowy B.46 dotyczy stosowania fingolimodu i natalizumabu w leczeniu rzutowej postaci SM – w ramach 2 linii leczenia, po całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia, czyli braku odpowiedzi na co najmniej roczny kurs leczenia jednym z leków 1 linii lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM (RES).

W przypadku chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia lekami pierwszej linii (interferon beta, peginterferonu beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) można wdrożyć leczenie **fingolimodem** po spełnieniu obu poniższych kryteriów:

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

- liczby i ciężkości rzutów: ≥2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 punktów lub wzrost o 2 punkty w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 punkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)
- oraz spełnieniu kryteriów zmian obecnych w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach: >1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Kryteria kwalifikacji do leczenia **natalizumabem** są zbliżone i również dotyczą

- liczby i ciężkości rzutów: ≥2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 punktów lub wzrost o 2 punkty w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 punkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)
- oraz spełnienia kryteriów zmian obecnych w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach: >1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

W przypadku chorych zdefiniowanych jako populacja z postacią RES (szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby) w celu wdrożenia leczenia zarówno **ingolimodem** jak i **natalizumabem** muszą być spełnione kryteria

- stwierdzenia co najmniej dwóch rzutów wymagających leczenia sterydami powodujących nie-sprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)
- **oraz** obecności zmian w badaniu rezonansu magnetycznego w postaci więcej niż jednej nowej zmiany Gd(+) lub więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

Dla powyższych preparatów w tabeli poniżej przedstawiono kryteria konieczne do spełnienia w celu wdrożenia leczenia. Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami, co oznacza, że wszystkie oznaczone kryteria w danej kolumnie muszą zostać spełnione do otrzymania leku, natomiast kolumny stanowią alternatywę.

Tabela 25. Kryteria definiujące populację w programie lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)" (MZ 26/04/2018).

Kryteria	2 linia leczenia/całkowita nieskuteczność 1 linii				Postać RES	
	Fingolimod	Natalizumab	Fingolimod	Natalizumab	Fingolimod/natalizumab	
≥2 rzutów klinicznych	✓ ¹	✓ ¹	✓ ¹	✓ ¹	✓ ²	✓ ²
1 ciężki rzut ^{&}		✓	✓	✓	✓	
>1 nowa zmiana Gd (+) [#]	✓		✓	✓	✓	✓
>2 nowe zmiany w T2 [#]		✓	✓			
>2 nowe zmiany w T2 [#] (w sumie nie mniej niż 9)				✓	✓	✓

1 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 liczby układów funkcjonalnych (rzut umiarkowany);

2 wymagające leczenia sterydami, powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);

& wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego po 6 miesiącach;

w ciągu 12 miesięcy.

Populację docelową dla kladrybiny w tabletkach

;

[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]

Tabela 26. [Redacted]

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

Tabela 27. [Redacted]

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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego o dużej aktywności choroby

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

Tabela 28. [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 29.

Tabela 29. [Redacted text]

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

Tabela 30 [Redacted text]

Tabela 30. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

Tabela 31. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 32.

Tabela 32. [Redacted text]

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

[Redacted text]

6 Opis ocenianej interwencji – MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach)

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie kladrybiny w tabletkach (MAVENCLAD®) w leczeniu stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI).

U podłoża stwardnienia rozsianego leży patologiczna reakcja układu immunologicznego ukierunkowana na uszkodzenie osłonek ochronnych otaczających komórki nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym (mózg i rdzeń kręgowy). W mechanizmie uszkodzenia szczególną rolę pełnią limfocyty. Kladrybina w tabletkach zawarta w leku MAVENCLAD® swoją strukturą przypomina purynę, dostając się do wnętrza limfocytów, zakłóca wytwarzanie nowego DNA powodując śmierć komórki i opóźniając progresję stwardnienia rozsianego (MAVENCLAD® EPAR 2017). Celem działania opisywanej interwencji są komórki T CD8+ i CD4+ oraz komórki B CD19+, poprzez które dochodzi do zaburzenia łańcucha procesów immunologicznych stanowiących podłoże etiopatogenetyczne stwardnienia rozsianego (NICE 2017a). Efektem działania kladrybiny w tabletkach jest **selektywny wpływ na odporność nabytą poprzez** redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), co doprowadza do następującej selektywnej rekonstytucji populacji tych komórek umożliwiając jednocześnie uniknięcie ciągłej immunosupresji, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. **terapia selektywnej rekonstytucji immunologicznej** (Comi 2013, Leist 2011, Giovannoni 2017). Cząsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego (Leist 2011).

Dwa cykle krótkich kursów leczenia zapewniają długotrwałą stabilizację choroby z potencjalną zmianą jakościową w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Pulsacyjna terapia immunologiczna w kontekście selektywnego efektu w układzie immunologicznym reprezentuje nową koncepcję terapeutyczną stwardnienia rozsianego w porównaniu z dotychczasowymi metodami leczniczymi – opierającą się o tzw. SIRT (Wiendl 2017, Giovannoni 2017).

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] ma unikalny schemat dawkowania wśród produktów doustnych - stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii, a efekt leczenia (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. *MAVENCLAD*[®] stosowany jest przez maksymalnie 10 dni w pierwszym roku terapii (5 dni w pierwszym i 5 w drugim miesiącu leczenia) w dawce 10-20mg kladrybiny w tabletkach na dzień (1 lub 2 tabletki), zależnie od masy ciała (*ChPL MAVENCLAD*[®] 2018). Odpowiada to dawce 1,75 mg/kg w ciągu roku. Leczenie kladrybiną w tabletkach powinno trwać w sumie dwa lata, co daje skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg m.c. w ciągu dwóch lat (*NICE 2017a*).

Proces oceny słuszności rejestracji kladrybiny w tabletkach w leczeniu SM rozpoczął się w 2016 roku. Komitet *CHMP* w czerwcu 2017 roku wydał pozytywną opinię dotyczącą rejestracji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] we wskazaniu: terapia modyfikująca przebieg choroby u dorosłych pacjentów w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI). Powyższa decyzja została wydana w oparciu o dane wskazujące na korzyści ze stosowania produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w postaci zmniejszenia częstości rzutów i wydłużenia czasu do progresji (*CHMP 2017*).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), przedstawiono wybrane aspekty Charakterystyki Produktu Leczniczego *MAVENCLAD*[®]. Jako komparatory wybrano preparaty finansowane w ramach programów lekowych w Polsce („Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”), do których należą: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, interferon beta-1a, interferon beta-1b, fumaran dimetylu, octan glatirameru, peginterferon beta-1a i teryflunomid (szczegółowe uzasadnienie doboru komparatora znajduje się w rozdziale 8). Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego 5 lutego 2018 r. (*ChPL MAVENCLAD*[®] 2018).

6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 5 lutego 2018r. (*ChPL MAVENCLAD® 2018*).

Tabela 33. Opis ocenianej interwencji - *MAVENCLAD®* (kladrybina w tabletkach).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Serono Europe Limited 56 Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	5 luty 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	selektywne środki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA40
	Dostępne preparaty	Każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny w tabletkach
	Właściwości farmakodynamiczne i farmako-	Mechanizm działania

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

kinetyczne

Kladrybina w tabletkach jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę w tabletkach przed rozkładem przez deaminazę adenozykową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w tabletkach w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny w tabletkach do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotyduazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w tabletkach w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B. Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotyduowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina w tabletkach powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina w tabletkach może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek. Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ogrywają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym. Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę w tabletkach. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.

Działania farmakodynamiczne

Wykazano, że kladrybina w tabletkach wywiera długotrwały efekt poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego. W badaniach największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3 lub 4 (<500 do 200 komórek/mm³ lub <200 komórek/mm³) obserwowano 2 miesiące po pierwszej dawce kladrybiny w tabletkach w każdym roku, co wskazuje na lukę czasową między stężeniem kladrybiny w tabletkach w osoczu a maksymalnym efektem hematologicznym. W badaniach klinicznych dane uzyskane po zastosowaniu dawki całkowitej 3,5 mg/kg masy ciała wykazują stopniową poprawę mediany liczby limfocytów z powrotem do normy w tygodniu 84. od pierwszej dawki kladrybiny w tabletkach (około 30 tygodni po ostatniej dawce kladrybiny w tabletkach). Liczby limfocytów u ponad 75% pacjentów powróciły do normy w tygodniu 144. od zastosowania pierwszej dawki kladrybiny w tabletkach (około 90 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki kladrybiny w tabletkach). Leczenie kladrybiną w tabletkach stosowaną doustnie prowadzi do szybkiego zmniejszenia liczby krążących limfocytów T CD4+ i CD8+. Limfocyty T CD8+ wykazują mniej wyraźne zmniejszenie i szybszą odnowę niż limfocyty T CD4+, co prowadzi do okresowo zmniejszonego stosunku CD4 do CD8. Kladrybina w tabletkach zmniejsza liczbę limfocytów B CD19+i komórek NK CD16+/CD56+, których odnowa jest również szybsza niż limfocytów T CD4+.

Właściwości farmakokinetyczne

Kladrybina w tabletkach jest prolekiem, który musi być fosforylowany wewnątrz komórki, aby osiągnąć aktywność biologiczną. Farmakokinetykę kladrybiny w tabletkach badano po podaniu doustnym i dożylnym pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i pacjentom z nowotworami złośliwymi, oraz w układach in vitro.

Wchłanianie

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Po podaniu doustnym kladrybina w tabletkach jest szybko wchłaniana. Po podawaniu 10 mg kladrybiny w tabletkach uzyskano średnie C_{max} w zakresie 22-29 ng/ml i odpowiednio średnie AUC w zakresie 80-101 ng x h/ml (średnie arytmetyczne z różnych badań). Po doustnym podaniu kladrybiny w tabletkach na czczo mediana T_{max} wynosiła 0,5 h (zakres 0,5-1,5 h). Po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów wchłanianie kladrybiny w tabletkach było opóźnione (mediana T_{max} 1,5 h, zakres 1-3 h) i C_{max} było zmniejszone o 29% (na podstawie średniej geometrycznej), podczas gdy AUC pozostało niezmienione. Dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny w tabletkach stosowanej doustnie wynosiła około 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji jest duża, co wskazuje na rozległą dystrybucję tkankową i wychwyt wewnątrzkomórkowy. Badania wykazały średnią objętość dystrybucji kladrybiny w tabletkach w zakresie 480-490 l. Wiązanie kladrybiny w tabletkach przez białka osocza wynosi 20% i jest niezależne od stężenia w osoczu. Dystrybucja kladrybiny w tabletkach przez błony biologiczne jest ułatwiona przez różne białka transportowe, w tym ENT1, CNT3 i BCRP. Badania in vitro wskazują, że wypływ kladrybiny w tabletkach jest tylko minimalnie związany z P-gp. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z inhibitorami P-gp. Nie badano formalnie potencjalnego wpływu indukcji P-gp na dostępność biologiczną kladrybiny w tabletkach. Badania in vitro wykazały nieznaczny mediowany przez transportery wychwyt kladrybiny w tabletkach do ludzkich hepatocytów. Kladrybina w tabletkach posiada właściwości przenikania przez barierę krew-mózg. Małe badanie u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy wykazało współczynnik podziału pomiędzy płyn mózgowo-rdzeniowy a osocze wynoszący około 0,25. Kladrybina w tabletkach (lub) jej fosforylowane metabolity są w znacznym stopniu gromadzone i utrzymywane w ludzkich limfocytach. In vitro stosunek kumulacji wewnątrz- do zewnątrzkomórkowej wynosił około 30 do 40 już po 1 godzinie po ekspozycji na kladrybinę w tabletkach.

Metabolizm

Metabolizm kladrybiny w tabletkach badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po podaniu jednej tabletki 10 mg i jednej dawki dożylny 3 mg. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, związek macierzysty kladrybina w tabletkach był głównym składnikiem obecnym w osoczu i w moczu. Metabolit 2-chloroadenina był metabolitem o drugorzędym znaczeniu zarówno w osoczu, jak i w moczu, np. stanowiącym tylko $\leq 3\%$ ekspozycji na lek macierzysty w osoczu po podaniu doustnym. W osoczu i w moczu znaleziono tylko ilości śladowe innych metabolitów. W układach wątrobowych in vitro obserwowano nieznaczny metabolizm kladrybiny w tabletkach (co najmniej 90% niezmienionej kladrybiny w tabletkach). Kladrybina w tabletkach nie jest istotnym substratem enzymów cytochromu P450 i nie wykazuje istotnego potencjału działania jako inhibitor enzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Nie przewiduje się, aby inhibicja tych enzymów lub polimorfizm genetyczny (np. CYP2D6, CYP2C9 lub CYP2C19) prowadziły do klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę kladrybiny w tabletkach lub ekspozycję na kladrybinę w tabletkach. Kladrybina w tabletkach nie ma istotnego klinicznie działania indukującego na enzymy CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Po dostaniu się do komórek docelowych kladrybina w tabletkach ulega fosforylacji do monofosforanu kladrybiny w tabletkach (Cd-AMP) przez DCK (i również przez kinazę deoksyguanozyny w mitochondriach). Cd-AMP ulega następnie fosforylacji do difosforanu kladrybiny w tabletkach (Cd-ADP) i trifosforanu kladrybiny w tabletkach (Cd-ATP). Defosforylacja i deaktywacja Cd-AMP jest katalizowana przez cytoplazmatyczną 5'-NTazę. W badaniu farmakokinetyki wewnątrzkomórkowej Cd-AMP i Cd-ATP u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stężenie Cd-ATP wynosił w przybliżeniu połowę stężenia Cd-AMP. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-AMP wynosił 15 h. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-ATP wynosił 10 godzin.

Eliminacja

W oparciu o dane farmakokinetyczne populacji zebrane z różnych badań mediany eliminacji wynosiły 22,2 l/h dla klirensu nerkowego i 23,4 l/h dla klirensu pozanerkowego. Klirens nerkowy przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kladrybiny w tabletkach przez kanaliki nerkowe. Pozanerkowa eliminacja kladrybiny w tabletkach (około 50%) składa się z nieznacznego metabolizmu wątrobo-

	<p>wego i rozległej wewnątrzkomórkowej dystrybucji i zatrzymywania aktywnej pochodnej kladrybiny w tabletkach (Cd-ATP) w docelowym kompartmentcie wewnątrzkomórkowym (tzn. limfocytach), a następnie eliminacji wewnątrzkomórkowego Cd-ATP zgodnie z cyklem życiowym i drogami eliminacji tych komórek. Szacowany końcowy okres półtrwania dla typowego pacjenta z populacyjnej analizy farmakokinetycznej wynosi około 1 dnia. Nie prowadzi to jednak do kumulacji leku po dawkowaniu raz na dobę, ponieważ taki okres półtrwania stanowi tylko małą część AUC.</p> <p><i>Zależność od dawki i czasu</i></p> <p>Po podaniu doustnym kladrybiny w tabletkach w zakresie dawek 3-20 mg C_{max} i AUC zwiększają się w sposób liniowo proporcjonalny do dawki, wskazując, że na wchłanianie nie mają wpływu procesy ograniczone szybkością lub pojemnością aż do dawki doustnej 20 mg. Nie obserwowano kumulacji stężeń kladrybiny w tabletkach w osoczu po podaniu wielokrotnym. Nie było oznak zmiany pierwotnej farmakokinetyki kladrybiny w tabletkach w sposób zależny od czasu po podaniu wielokrotnym.</p> <p><i>Specjalne grupy pacjentów</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę kladrybiny w tabletkach u pacjentów w podeszłym wieku ani u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym, ani też u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Populacyjna analiza kinetyczna nie wykazała żadnego wpływu wieku (zakres 18-65 lat) ani płci na farmakokinetykę kladrybiny w tabletkach.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Wykazano, że klirens nerkowy kladrybiny w tabletkach zależy od klirensu kreatyniny. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, obejmującą pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, szacuje się, że całkowity klirens u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR = 60 ml/min) zmniejszy się umiarkowanie, prowadząc do zwiększenia ekspozycji o 25%.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Rola czynności wątroby w eliminacji kladrybiny w tabletkach jest uznawana za nieznaczną.</p> <p><i>Interakcje farmakokinetyczne</i></p> <p>Badanie dotyczące interakcji u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazało, że dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny w tabletkach doustnej nie była zmieniona w przypadku jednoczesnego podawania z pantoprazolem.</p>
Wskazanie	<p><i>MAVENCLAD® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>multiple sclerosis</i>, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI).</i></p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka całkowita produktu <i>MAVENCLAD®</i> to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.</p> <p><i>Kryteria rozpoczęcia i kontynuowania leczenia</i></p> <p>Liczba limfocytów musi:</p>

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

- być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania produktu *MAVENCLAD*® w roku 1,
- wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania produktu *MAVENCLAD*® w roku 2.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać produktu *MAVENCLAD*®.

Podział dawki

Podział dawki całkowitej w okresie 2 lat podano w tabeli poniżej. Dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna. Nie badano doustnego stosowania kładrybiny w tabletkach u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

Dawka produktu <i>MAVENCLAD</i> ® na tydzień leczenia w zależności od masy ciała pacjenta w każdym roku leczenia		
Zakres masy ciała [kg]	Dawka w mg (liczba tabletek 10 mg) na tydzień leczenia	
	Tydzień 1	Tydzień 2
40 do <50	40 mg (4 tabletki)	40 mg (4 tabletki)
50 do <60	50 mg (5 tabletek)	50 mg (5 tabletek)
60 do <70	60 mg (6 tabletek)	60 mg (6 tabletek)
70 do <80	70 mg (7 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
80 do <90	80 mg (8 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
90 do <100	90 mg (9 tabletek)	80 mg (8 tabletek)
100 do <110	100 mg (10 tabletek)	90 mg (9 tabletek)
110 i powyżej	100 mg (10 tabletek)	100 mg (10 tabletek)

Tabela poniżej pokazuje podział całkowitej liczby tabletek w poszczególnych dniach w tygodniu leczenia. Zaleca się przyjmowanie dawek dobowych kładrybiny w tabletkach w każdym tygodniu leczenia w odstępach 24 godzin, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawką dobową są dwie tabletki, obie tabletki należy przyjąć razem jako dawkę pojedynczą.

<i>MAVENCLAD</i> ® 10 mg tabletki na dzień tygodnia					
Całkowita liczba tabletek na tydzień	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5
4	1	1	1	1	0

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu tego samego dnia według schematu leczenia.

Nie wolno przyjmować pominiętej dawki razem z następną zaplanowaną dawką kolejnego dnia. W przypadku pominięcia dawki pacjent musi przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia i zwiększyć liczbę dni w danym tygodniu leczenia. W przypadku pominięcia dwóch kolejnych dawek zastosowanie ma taka sama reguła, a liczba dni w tygodniu leczenia zwiększa się o dwa dni.

Jednoczesne stosowanie innych doustnych produktów leczniczych

W dniach stosowania kładrybiny w tabletkach zaleca się, aby podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu *MAVENCLAD*[®].

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60-89 ml/min) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu produkt *MAVENCLAD*[®] jest przeciwwskazany u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny w tabletkach jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha).

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne kładrybiny w tabletkach podawanej doustnie w leczeniu stwardnienia rozsianego nie obejmowały pacjentów w wieku ponad 65 lat, dlatego nie wiadomo, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie wiekowej jest odmienna niż u młodszych pacjentów. Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] u pacjentów w podeszłym wieku, uwzględniając potencjalnie większą częstość zaburzeń czynności wątroby lub nerek, współistniejących chorób i innych farmakoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

	<p>dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p><i>MAVENCLAD</i>[®] jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować, popijając wodą i połykając bez gryzienia. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków. Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich połknięcie natychmiast po wyjęciu z blistra. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletki leżały na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletki wypadła z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym. Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).</p> <p>Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia kładrybiną w tabletkach u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne.</p> <p>Aktywna złośliwa choroba nowotworowa.</p> <p>Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).</p> <p>Ciąża i karmienie piersią.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Obserwacja hematologiczna</p> <p>Mechanizm działania kładrybiny w tabletkach jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie. Można oczekiwać wystąpienia addytywnych hematologicznych działań niepożądanych w przypadku podawania kładrybiny w tabletkach przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny.</p> <p>Liczbę limfocytów należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem stosowania produktu <i>MAVENCLAD</i>[®] w roku 1, • przed rozpoczęciem stosowania produktu <i>MAVENCLAD</i>[®] w roku 2, • 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości. <p>Zakażenia</p> <p>Kładrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny w tabletkach należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby. Mogą się uaktywnić utajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przed rozpoczęciem leczenia w roku 1 i roku 2. Rozpoczęcie stosowania produktu <i>MAVENCLAD</i>[®] należy opóźnić aż do odpowiedniego wyleczenia zakażenia. Opóźnienie rozpoczęcia stosowania kładrybiny w tablet-</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

kach należy rozważyć również u pacjentów z ostrym zakażeniem, aż do całkowitego opanowania zakażenia. Szczególną uwagę zaleca się w przypadku pacjentów z brakiem ekspozycji na wirus ospy wietrznej i półpaśca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia kładrybiną w tabletkach zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał. Rozpoczęcie leczenia produktem *MAVENCLAD*[®] należy odroczyć o 4-6 tygodni, w celu umożliwienia wystąpienia pełnego działania szczepionki.

Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów stosujących kładrybinę w tabletkach. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/mm³, należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4. Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/mm³ należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpasiec. Jeśli pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwzakaźne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] aż do całkowitego ustąpienia zakażenia. Wśród pacjentów otrzymujących kładrybinę w tabletkach drogą pozajelitową w leczeniu białaczki włochatokomórkowej w różnych schematach leczenia zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). W bazie danych badań klinicznych dotyczących stosowania kładrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego (1 976 pacjentów, 8 650 pacjentolat) nie zgłoszono żadnego przypadku PML. Jednak przed rozpoczęciem stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] należy wykonać początkowe badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zwykle w ciągu 3 miesięcy).

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kładrybiną w tabletkach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Produkt *MAVENCLAD*[®] jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z aktywnymi nowotworami złośliwymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym produktem *MAVENCLAD*[®] należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu.

Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do spółdenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kładrybiną w tabletkach i w ciąży co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki. W czasie leczenia kładrybiną w tabletkach i w ciąży co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leżeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.

Transfuzje krwi

U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest napromienianie komórkowych składników krwi w celu zapobiegnięcia wystąpieniu związanej z przetoczeniem reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *transfusion-related graft-versus-host disease*). Zaleca się konsultację z hematologiem. Zmiana leczenia na kładrybinę w tabletkach i z kładrybiny w tabletkach U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem stosowania produktu *MAVENCLAD*[®] należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu produktem *MAVENCLAD*[®]. W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego należy na wstępie wykonać badanie MRI.

Zaburzenia czynności wątroby

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny w tabletkach jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych stosowanie produktu <i>MAVENCLAD</i>[®] nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha).</p> <p>Nietolerancja fruktozy</p> <p><i>MAVENCLAD</i>[®] zawiera sorbitol. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy.</p> <p>Leczenie produktem <i>MAVENCLAD</i>[®] musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
---	---

6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 26/04/2018).

7 Rekomendacji agencji HTA

7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy kladrybina w tabletkach (MAVENCLAD®) nie został do tej pory poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego MAVENCLAD® w leczeniu stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania kladrybiny w tabletkach w powyższym wskazaniu odnaleziono na stronach: NICE, SMC, PBAC, IQWiG. Na portalach dwóch agencji (CADTH i NCPE) odnaleziono informację o trwającej ocenie. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 34. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu MAVENCLAD®.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2017	pozytywna	Zalecono stosowanie kladrybiny w tabletkach u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM o wysokiej aktywności (NICE 2017)

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2018	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności (<i>SMC 2018</i>)
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2018		Nie udowodniono wyższości kladrybiny w tabletkach nad stosowanymi schematami leczenia w rzutowych postaciach SM (<i>IQWiG 2018</i>).
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2017	negatywna	Nie zaleca się uwzględnienia kladrybiny w tabletkach w wykazie leków stosowanych w terapii RRMS (<i>PBAC 2017</i>)
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	-	-	-
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	-	-
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2018	-	W trakcie oceny
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	-	-	-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2018	-	Szybka ocena przeglądu (<i>rapid review process</i>), zalecenie pełnej oceny farmakoekonomicznej (<i>NCPE 2017</i>)

Na stronach **National Institute for Health and Care Excellence** odnaleziono pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego MAVENCLAD®. Ekspertki zalecają stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności.

Zgodnie z zaleceniami NICE, kladrybina w tabletkach stanowi opcję terapeutyczną

- u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią (RES) RRMS zdefiniowaną jako wystąpienie przynajmniej dwóch rzutów choroby w poprzednim roku i zaobserwowanie przynajmniej jednej zmiany wzmacniającej się gadolinem w sekwencji T1 (we wstępnym badaniu MRI).
- u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu leczenia DMD (ang. *inadequate response*), definiowanej jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI.

Swoją decyzję uzasadniono w oparciu o wyniki badań klinicznych, które wskazują, że doustna kladrybina w tabletkach zmniejsza liczbę nawrotów oraz spowalnia progresję niepełnosprawności u pacjen-

tów z RRMS. Dodatkowym, pozytywnym aspektem przemawiającym na korzyść kladrybiny w tabletkach jest mniejszy koszt leczenia w porównaniu z innymi terapiami. Stosowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® związane jest również z korzystniejszym schematem dawkowania oraz rzadszą koniecznością monitorowania leczenia (NICE 2017).

Eksperti *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* poddali ocenie skuteczność stosowania kladrybiny w tabletkach w trzech populacjach:

- (1) u dorosłych pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności choroby, którzy nie byli do tej pory leczeni preparatami modyfikującymi przebieg choroby – jako komparator uznano interferon-beta 1a i inteferon beta-1b.
- (2) kladrybiną w tabletkach u chorych z RRMS po wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby w porównaniu z leczeniem fingolimodem lub alemtuzumabem (w szczególnych przypadkach interferonami lub octanem glatirameru).
- (3) u chorych z postacią SPMS z rzutami, u których terapię kladrybiną w tabletkach porównywano z interferonami.

Ze względu na brak odpowiednich danych do analizy, w żadnej z populacji nie udało się udowodnić dodatkowej korzyści ze stosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu z uwzględnionymi komparatorami (IQWiG 2018).

Scottish Medicine Consortium ukończyło w 2018 roku ocenę kladrybiny w tabletkach i wydało rekomendację na temat jej stosowania w Szkocji. Produkt leczniczy MAVENCLAD® zostały zaakceptowany do stosowania w Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Eksperti SMC podali definicję populacji, u której zaleca się stosowanie powyższego leku:

- Pacjenci z szybko postępującą postacią choroby RRMS (RES): pacjenci z ≥ 2 rzutami choroby w ostatnim roku niezależnie od leczenia oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 Gd(+).
- Pacjenci z aktywną chorobą pomimo leczenia (SOT): pacjenci z ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 wzmacniającą po gadolinie lub 9 zmian T2.

SMC oparło decyzję na wynikach badań klinicznych, które wykazały istotne zmniejszenie zmian widocznych w MRI w grupie otrzymującej kladrybinę w tabletkach w porównaniu z placebo oraz znaczną poprawę w zakresie jakości życia na korzyść kladrybiny w tabletkach (SMC 2018).

Komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w 2017 roku wydał dokument dotyczący słuszności uwzględnienia kladrybiny w tabletkach na liście leków stosowanych u chorych na RRMS. Na podstawie uwzględnionych danych klinicznych nie stwierdzono wyższości kladrybiny w tabletkach w porównaniu z fingolimodem. Ekspertki zwrócili uwagę na korzyść kladrybiny w tabletkach wynikającą ze sposobu dawkowania, który był znacznie mniej obciążający dla chorych niż konieczność codziennego podawania jak w przypadku fingolimodu. Członkowie PBAC nie rekomendują zamieszczenia kladrybiny w tabletkach na listach preparatów do leczenia RRMS ze względu na brak udowodnionej wyższości preparatu w zakresie skuteczności w porównaniu z fingolimodem. Ponadto, zaobserwowano istotne niejasności w zakresie analizy finansowej (PBAC 2017).

Data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2018r.

8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Produkt leczniczy MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) został przeznaczony do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci na stwardnienia rozsianego, o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (ChPL MAVENCLAD® 2018). Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego (szczegółowe zestawienie kryteriów w rozdziale 11.15), produkt leczniczy MAVENCLAD® będzie stosowany w grupie chorych zdefiniowanych jako postać

- RES (szybko postępująca, ciężka postać choroby): u których stwierdzono co najmniej dwa rzuty w poprzednim roku niezależnie od leczenia DMD, wymagające terapii sterydami, powodujące niesprawność (wzrost EDSS o minimum 1 punkt) i zaobserwowano co najmniej jedną nową zmianę Gd(+) w MRI lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)
- oraz SOT (brak odpowiedzi na leczenie lekiem 1 linii): u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku podczas leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, wymagającego terapii sterydami (wzrost EDSS o minimum 1 punkt) i zaobserwowano zmiany w MRI: co najmniej jedna zmiana w T1 Gd(+) lub 2 lub więcej nowe zmiany w sekwencji T2.

W polskich warunkach dostępne są dwa programy lekowe dla pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego. W obrębie preparatów refundowanych w ramach programów lekowych wyróżnia się: interferon beta, peginterferonu beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab i fingolimod. Powyższe leki są stosowane w ramach programów B.29 i B.46, obejmując w części pacjentów spełniających definicje populacji SOT lub RES (por. tabela poniżej). **Ze wzglę-**

du na brak jednej, powszechnie obowiązującej definicji subpopulacji pacjentów składających się na RRMS o dużej aktywności choroby, w ramach komparatorów dla wnioskowanej interwencji należy rozważyć wszystkie leki stosowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego, które może zastępować kladrybina w tabletkach w sytuacjach klinicznych zgodnych z wnioskowanym programem lekowym. Należy poddać je ocenie w dostępnych podgrupach populacji o dużej aktywności choroby, tak jak zostały zdefiniowane w poszczególnych badaniach klinicznych, bazując na dostępnych danych. Podobne podejście zastosowano w agencji NICE dokonując ocenę leku *MAVENCLAD*[®].

W tabeli poniżej zestawiono poszczególne leki refundowane w ramach programów lekowych B.29 i B.46 wraz z kryteriami kwalifikacji i uzasadnieniem doboru w kontekście możliwego zastosowania kladrybiny w tabletkach na tym samym szlaku terapeutycznym.

Tabela 35. Leki refundowane w ramach programów lekowych w Polsce w leczeniu SM wraz z kryteriami kwalifikacji i uzasadnieniem dla zastosowania kladrybiny w tabletkach (MZ 26/04/2018).

Leki refundowane (potencjalne komparatory)	Kryterium kwalifikacji do programu	Postać SM	Kryterium kwalifikacji dla kladrybiny w tabletkach	Uzasadnienie zastosowania kladrybiny w tabletkach
Leczenie stwardnienia rozsianego (B.29)				
Interferon beta, Peginterferonu beta-1a, Octan glatirameru, Fumaran dimetylu, Teryflunomid	SOT - częściowa nieskuteczność leczenia, deifiniowana jako spełnienie jednego z poniższych warunków ≥2 rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia LUB >1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub >2 nowe zmiany w T2	postać rzutowa SM, 1 linia leczenia	postać SOT: brak odpowiedzi na leczenie INF-beta lub PEG-INF lub GA lub DF lub teryflunomidem, gdy spełnione oba warunki: co najmniej 1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+) lub co najmniej 2 nowe zmiany T2	Ze względu na możliwość stosowania leku <i>MAVENCLAD</i> [®] tylko u pacjentów wcześniej leczonych (z wyjątkiem RES), nie odwołano się do kryteriów kwalifikacji do leczenia 1 linii. Program B.29 w przypadku zastosowania leków 1 linii przewiduje możliwość zmiany preparatu, w sytuacji częściowej nieskuteczności terapii, czyli w populacji SOT. Część z tych chorych może być leczona kladrybiną w tabletkach, po spełnieniu kryteriów kwalifikacji (współwystępowanie 1 rzutu klinicznego oraz zmian w MRI) kladrybiną w tabletkach, zamiast zmiany na inny lek w programie B.29. (przed spełnieniem jeszcze kryteriów przejścia do leczenia 2 linii: natalizumabem lub fingolimodem)
Alemtuzumab	co najmniej 2 rzuty oraz >1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub >2 nowe zmiany w T2	RES	postać RES: ≥2 rzuty w poprzednim roku niezależnie od leczenia oraz ≥1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub >2 nowe zmiany w T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)	ze względu na pokrywające się definicje postaci RES dla ocenianej interwencji oraz alemtuzumabu w ramach programu B.29, kladrybina w tabletkach może zostać zastosowana na tym samym etapie terapeutycznym co alemtuzumab

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Leki refundowane (potencjalne komparatory)	Kryterium kwalifikacji do programu	Postać SM	Kryterium kwalifikacji dla kladrybiny w tabletkach	Uzasadnienie zastosowania kladrybiny w tabletkach
Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (B.46)				
Fingolimod Natalizumab	≥2 rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia oraz >1 nowa zmiana Gd(+) w MRI lub >2 nowe zmiany w T2	SOT	postać SOT: ≥1 rzut w poprzednim roku podczas leczenia oraz co najmniej 1 zmiana T1 Gd(+) lub ≥2 nowych zmian w T2	pacjenci, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia- co najmniej 2 rzuty umiarkowane lub 1 ciężki i oraz zmiany w MRI będą spełniali kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem i natalizumabem lub kladrybiną w tabletkach
	≥2 rzuty oraz >1 nowa zmiana Gd(+) lub >2 nowe zmiany w T2	RES	postać RES: ≥2 rzuty oraz ≥1 nowa zmiana Gd(+) lub >2 nowe zmiany w T2 (w sumie nie mniej niż 9)	pacjenci, u których stwierdzono przynajmniej 2 rzuty choroby oraz zmiany w MRI będą mogli zostać poddana leczeniu zarówno fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem jak i kladrybiną w tabletkach

^A za częściowe niepowodzenie leczenia uznaje się spełnienie kryteriów odnośnie liczby i ciężkości rzutów (≥2 rzutów umiarkowanych [wzrost EDSS o 1 do 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 punkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych] lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach leczenia [wzrost EDSS większy niż w rzucie umiarkowanym tj. powyżej 2 punktów] **lub** zmian w MRI (stwierdzenie więcej niż jednej nowej zmiany Gd+ lub więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2).

Mając na uwadze powyższe informacje, należy wnioskować, że kladrybina w tabletkach może zostać zastosowana w populacji osób, które w Polsce są leczone w ramach programu B.29 lekami 1 linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid), u których doszło do częściowej nieskuteczności leczenia, ponieważ program lekowy B.29 przewiduje możliwość zmiany leczenia w takiej sytuacji, a docelowa populacja SOT dla kladrybiny w tabletkach spełnia kryteria obecnie obowiązującego programu. Należy zwrócić uwagę, że populacja SOT zdefiniowana dla ocenianej interwencji obejmuje w rzeczywistości dwie podgrupy: zarówno częściowej nieskuteczności 1 linii leczenia, jak i całkowitej nieskuteczności 1 linii, która to z kolei jest zgodna z kryteriami kwalifikacji do 2 linii. W przypadku terapii produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] należy spełnić zarówno warunek kliniczny (przynajmniej 1 rzut kliniczny) jak i obrazowy (przynajmniej 1 zmiana T1 Gd(+)), a dla zmiany leczenia w ramach programu B.29 wystarczy spełnienie jednego z tych warunków. Oznacza to, że tylko część pacjentów spełniających kryteria częściowej nieskuteczności terapii będzie kwalifikowanych do terapii kladrybiną w tabletkach. Stosowany w ramach programu lekowego B.29 alemtuzumab również może stanowić komparator dla kladrybiny w tabletkach ze względu na pokrywające się kryteria włączenia do leczenia dla tych leków w podgrupie RES. Ponadto, definicje populacji SOT i RES uwzględnione w programie B.46 dla fingolimodu oraz natalizumabu, również znacznie pokrywają się z zaproponowanymi dla kladrybiny w tabletkach. Warto zauważyć, że wszyscy pacjenci obecnie kwalifikowani do

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

leczenia natalizumabem, fingolimodem i alemtuzumabem (pod kątem liczby rzutów i ilości zmian w MRI) mogą być włączani do leczenia kladrybiną w tabletkach (przy braku przeciwwskazań). Wobec powyższego, część pacjentów będzie leczona tymi preparatami, a fingolimod i natalizumab mogą stanowić docelowe komparatory dla kladrybiny w tabletkach. Podsumowując, biorąc pod uwagę obecnie stosowane i dostępne w Polsce leki i wskazania do ich wdrożenia, uwzględniając docelową populację dla kladrybiny w tabletkach, jako komparatory dla ocenianej interwencji należy zaliczyć: **interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, fingolimod oraz natalizumab**, a także **placebo** celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w badaniach RCT. Odnalezione wytyczne kliniczne towarzystw naukowych oraz rekomendacje NICE w docelowej populacji chorych również wskazują na słuszność zastosowania zaproponowanych powyżej komparatorów (*Losy 2016, NICE 2017*).

Jedną z dodatkowych opcji terapeutycznych rekomendowanych dotychczas wg NICE był daklizumab zalecany zarówno w postaciach HDA: RES oraz SOT, z zastrzeżeniem jednak do stosowania w przypadku przeciwwskazań dla alemtuzumabu (*NICE 2017b*). Lek nie jest finansowany w Polsce, na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji widnieje zapis o zawieszeniu procesu oceny (*AOTMiT 2017*). Ponadto, w ostatnim czasie został całkowicie wycofany ze stosowania na terenie UE ze względu na zdarzenia niepożądane w szczególności dotyczące wątroby i OUN (*Zinbryta 2018*). Z powyższych względów nie został on potraktowany jako komparator dla kladrybiny w tabletkach. Szczegółowe zestawienie poszczególnych podgrup i rekomendowanego leczenia podano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Zestawienie aktualnego postępowania terapeutycznego w poszczególnych podgrupach RRMS.

NICE 2017 (<i>NICE 2017a</i>)	Program lekowy B.29	Program lekowy B.46	Wnioskowany program lekowy
HDA – postać SOT (≥1 rzut + MRI)			
nd.	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon beta* • Peginterferon beta-1a* • Octan glatirameru* • Teryflunomid* • Fumaran dimetylu* 	nd.	MAVENCLAD**
HDA – postać RES			
<ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab • Alemtuzumab • MAVENCLAD® 	Alemtuzumab	Natalizumab Fingolimod	MAVENCLAD®

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego o dużej aktywności choroby

NICE 2017 (NICE 2017a)	Program lekowy B.29	Program lekowy B.46	Wnioskowany program lekowy
HDA – postać SOT (≥2 rzuty + MRI)			
<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod • Alemtuzumab • MAVENCLAD® 	nd.	Fingolimod Natalizumab	MAVENCLAD®

W niniejszej analizie nie uwzględniono preparatu okrelizumab jako komparatora dla ocenianej interwencji, pomimo niedawnej decyzji dotyczącej rejestracji we wskazaniu do leczenia RRSM, ponieważ lek ten nie został dotychczas poddany ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i nie jest refundowany w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu (*Ocrevus 2017*). Ponadto, lek mitoksantron jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia, jednak również nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich, a dodatkowo jest stosowany po wyczerpaniu opcji terapeutycznych, dlatego nie został uwzględniony w powyższej analizie jako komparator dla kładrybiny w tabletkach (*ChPL Mitoxantron Accord 2016*).

9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Stwardnienie rozsiane stanowi jednostkę chorobową o przewlekłym przebiegu i zazwyczaj powolnym postępie choroby. Z tych względów oraz dzięki dostępności skutecznych preparatów modyfikujących przebieg choroby, ocena **przeżycia całkowitego** jest utrudniona (EMA 2015), ale zgodnie z Wytycznymi AOTMiT należy ją uwzględnić pod warunkiem dostępności danych klinicznych.

SM jest przede wszystkim główną przyczyną niepełnosprawności wśród młodych osób. Znacząco wpływa na wiele aspektów jakości życia związanej ze zdrowiem, funkcjonowaniem fizycznym, emocjonalnym i psychicznym (Bejer 2015). Europejska Agencja Leków zaleca w ocenie skuteczności leczenia uwzględnienie następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - rzuty – oceniane przy użyciu roczny wskaźnik rzutów (ARR, z ang. *Annual Relapse Rate*) i czasu do kolejnego rzutu.
- Drugorzędowe punkty końcowe:
 - **niepełnosprawność** – najczęściej używanym narzędziem do oceny stopnia niepełnosprawności jest skala EDSS (z ang. *Expanded Disability Status Scale*), korzystne może być zastosowanie innych specyficznych metod oceniających niepełnosprawność jak np. skale oceny neurologicznej, ilościowe testy neurologiczne (np. MSFC, z ang. *Multiple Sclerosis Functional Scale*);
 - **MRI** – ważnym elementem monitorowania leczenia jest obrazowanie aktywności choroby – ocenie podlegają wzmacniające się kontrastem gadolinowym zmiany T1 lub nowo powstałe/powiększające się zmiany w sekwencji T2 związane z rzutami choroby;
 - **konieczność leczenia objawowego** – brak specyficznych rekomendacji odnoszących się do oceny leczenia objawowego opierającego się na postępowaniu z zaburzeniami ruchomości, widzenia, bólem, zmęczeniem, zaburzeniami pęcherza moczowego i poznaczonymi;
 - **jakość życia** – należy stosować skale służące do oceny jakości życia u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Możliwa ocena punktów końcowych ocenianych

przez chorych, jednak konkretne rekomendacje dotyczące specyficznych skal podlegają dopiero ocenie (EMA 2015).

Uwzględniając powyższe zalecania oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone:

- przeżycie całkowite,
- średnioroczna częstość rzutów (ARR, z ang. *Annualized Relapse Rate*),
- pacjenci wolni od rzutów,
- czas do pierwszego rzutu,
- brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w skali EDSS w ocenie 3- i 6-miesięcznej,
- aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI – obejmująca przede wszystkim ocenę wzmacniających się kontrastem gadolinowym zmian w sekwencji T1 oraz nowych zmian w sekwencji T2,
- utrata objętości tkanki mózgowej,
- brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (NEDA – *No Evidence of Disease Activity*) – złożony punkt końcowy odzwierciedlający łącznie cele leczenia RRMS (brak rzutów, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności oraz brak aktywnych zmian w MRI),
- konieczność leczenia ratunkowego,
- jakość życia (PROs),
- zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności.

Analiza kliniczna będzie również zawierała ocenę bezpieczeństwa, na którą składają się wszystkie zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *Adverse Events*) ze szczególnym uwzględnieniem zgonów i innych ciężkich AEs oraz AEs szczególnej uwagi w leczeniu immunosupresyjnym (np. limfocytopenia, infekcje oportunistyczne i nowotwory).

10 Zakres analiz

Wszystkie analizy powinny zostać przygotowane z uwzględnieniem zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

10.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) u dorosłych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, [REDAKTOWANE]. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania z randomizacją, próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 37. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
<p>Populacja (P, z ang. <i>Population</i>)</p>	<p>Populację docelową dla leku MAVENCLAD® definiują kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, [REDAKTED] o dużej aktywności choroby – HDA:</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p> <p>[REDAKTED]</p>
<p>Interwencja (I, z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<p>Kładrybina w tabletkach, dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego: dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną w tabletkach w roku 3 i 4. [CLA]</p>
<p>Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • placebo

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego o dużej aktywności choroby

Parametr	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a • interferon beta-1b • PEG interferon beta-1a • octan glatirameru • fumaran dimetylu • teryflunomid • alemtuzumab • natalizumab • fingolimod
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • roczny wskaźnik rzutów (ARR), • brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), • pacjenci wolni od rzutów, • czas do pierwszego rzutu, • brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3- i 6 miesięcy), • aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, • utrata objętości tkanki mózgowej, • konieczność leczenia ratunkowego, • jakość życia (PROs), • zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, • bezpieczeństwo.
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>Study</i>)	<p>Kładrybina w tabletkach Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT;</p> <p>Porównanie pośrednie: Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo), zoceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim.</p>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

10.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kładrybina w tabletkach) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). W przypadku stwierdzenia

istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kladrybina w tabletkach) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMIT 2016*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do opóźnienia progresji niepełnosprawności, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej, obejmującej m.in. koszty opieki nieformalnej i koszty utraconej produktywności związane z niezdolnością do pracy na skutek postępu niepełnosprawności.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania kladrybiny w tabletkach we wnioskowanym wskazaniu oraz – w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1)

istniejący, zakładający brak dostępności leczenia kladrybiną w tabletkach jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii kladrybiną w tabletkach. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

11 Załączniki

11.1 Przegląd stanowisk i rekomendacji AOTMiT odnoszących się do RRMS

W celu scharakteryzowania podejścia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do oceny terapii modyfikujących przebieg choroby (DMD – *Disease Modifying Drugs*) stosowanych u chorych z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego przeprowadzono przegląd rekomendacji AOTMiT odnoszących się do tej grupy leków. W ocenie uwzględniono leczenie rzutowego SM, na które składają się: postać rzutowo-remisyjna i wtórnie postępująca. Z uwagi na zachodzące w czasie zmiany praktyki analitycznej AOTMiT, przegląd ograniczono do lat 2012-2017. Wyszukiwanie w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT przeprowadzono w dniu 15.11.2017 r.

W analizowanym przedziale czasowym zidentyfikowano 31 procesów oceny odnoszących się do DMD stosowanych w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, w większości leczonych przez Ministra Zdrowia w latach 2014-2015. Większość (n = 18) ocen przeprowadzono na podstawie art. 35 ust 1 ustawy o refundacji, tj. jako ocenę wniosku o refundację produktu leczniczego, złożonego przez podmiot odpowiedzialny (w tym wnioski o pierwszą refundację danego leku lub poszerzenie zakresu refundacji – także rozumiane jako zniesie sztywnych ograniczeń dotyczących czasu stosowania leku w programie). Pozostałe procesy dotyczyły oceny zasadności refundacji leku z urzędu, poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), na podst. Art. 40 ustawy o refundacji (n = 10) lub zostały zlecone jako „inne” zadania AOTMiT lub Rady Przejrzystości (n = 3). W większości końcowe opinie/stanowiska/rekomendacje wydane przez Radę Przejrzystości i/lub Prezesa AOTMiT były pozytywne względem ocenianej technologii medycznej, ale nakładały dodatkowe ograniczenia bądź dodatkowe wymogi warunkujące finansowanie danej terapii.

Szczegółowe tabelaryczne zestawienie opinii, stanowisk i rekomendacji wydanych w wyniku wszystkich procesów włączonych do przeglądu przedstawiono na kolejnych stronach.

Tabela 38. Zestawienie rekomendacji, stanowisk i opinii AOTMiT dotyczących leków modyfikujących przebieg leczenia stosowanych w rzutowej postaci SM (2012-2017r.).

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
Rok: 2017 Nr zlc: 103 Tryb¹: wniosek Dokumenty: -	daklizumab (Zinbryta®)	leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego dekalizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”		zawieszenie postępowania
Rok: 2016 Nr zlc: 87 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 48/2016 REK 31/2016	natalizumab (Tysabri®)	leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego [poszerzenie wskazania o chorych z dodatnim mianem JCV i zniesienie ograniczenia czasu leczenia w programie do 60 miesięcy]	refundacja zasadna, z ograniczeniami (zmiana RSS)	• refundacja rekomendowana, z warunkami (RSS niewystarczający)
Rok: 2015 Nr zlc: 134 Tryb¹: off-label Dokumenty: ORP 214/2015	natalizumab (Tysabri®)	leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż. [poszerzenie wskazania o chorych w wieku 12-18 lat]	refundacja zasadna, z ograniczeniami (zalecana ponowna ocena po 2 latach)	• X
Rok: 2017 Nr zlc: 114 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 140/2017 REK 77/2017	fingolimodu (Gilenya®)	leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.	refundacja zasadna, z ograniczeniami (zmiana RSS)	refundacja rekomendowana, z warunkami (okresowe monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa, zapewnienie efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych)
Rok: 2015 Nr zlc: 133 Tryb¹: off-label Dokumenty: ORP	fingolimod (Gilenya®)	leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż. [poszerzenie wskazania o chorych w wieku 12-18 lat]	refundacja niezasadna	• X

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
214/2015				
Rok: 2015 Nr zlc: 98 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 131/2015 REK 78/2015	fingolimod (<i>Gilenya</i> ®)	leczenie SM po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM [poszerzenie wskazania o pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS, 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]	refundacja zasadna, z ograniczeniami (RSS niewystarczający)	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana, pod warunkiem okresowego monitorowania i oceny skuteczności i bezpieczeństwa
Rok: 2015 Nr zlc: 85 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 115/2015 REK 68/2015	mitoksantron (<i>Mitoxantron -Ebewe</i> ®)	wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozlanego [lek był dotychczas finansowany w ramach importu docelowego; wniosek dotyczy refundacji jako leku stosowanego w ramach chemioterapii]	refundacja niezasadna w ramach chemioterapii, a zasadna w ramach leczenia szpitalnego (JGP)	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu ceny z importu docelowego
Rok: 2015 Nr zlc: 49 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 77-80/2015 REK 48/2015	peginterferon beta-1a (<i>Plegridy</i> ®)	leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)” [dorośli; postać rzutowa SM; min. 1 rzut kliniczny albo ≥1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mies. przed kwalifikacją oraz ≥10 pkt wg punktowego systemu kwalifikacji]	refundacja zasadna, z ograniczeniami (niewłaściwy RSS; terapia nie powinna być droższa niż koszt leczenia najtańszym obecnie stosowanym preparatem interferonu w SM)	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana pod warunkiem, że koszt stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a
Rok: 2015 Nr zlc: 44 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 76/2015 REK 47/2015	alemtuzumab (<i>Lemtrada</i> ®)	I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego alemtuzumabem (ICD-10 G.35)” [dorośli; RRMS; min. 1 rzut kliniczny albo ≥1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mies. przed kwalifikacją oraz ≥10 pkt wg punktowego systemu kwalifikacji]	refundacja niezasadna	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja nierekomendowana (zasugerowano zawężenie wskazania)

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
Rok: 2015 Nr zlc: 21-25 Tryb¹: off-label Dokumenty: ORP 39/2015	interferon beta-1a (Avonex®), interferon beta-1b (Betaferon, Extavia®), octan glatirameru (Copaxone®)	stosowanie w populacji dzieci poniżej 12 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [poszerzenie wskazań o dzieci w wieku < 12 rż]	refundacja zasadna, po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka, za zgodą opiekunów prawnych	<ul style="list-style-type: none"> • X
Rok: 2015 Nr zlc: 14 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 50/2015 REK 30/2015	teryflunomid (Aubagio®)	w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na RRMS, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)” [dorośli; RRMS; min. 1 rzut kliniczny albo ≥1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mies. przed kwalifikacją oraz ≥10 pkt wg punktowego systemu kwalifikacji]	refundacja niezasadna	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja nierekomendowana
Rok: 2017 Nr zlc: 75 Tryb¹: off-label Dokumenty: ORP 152/2015 ORP 153/2017 ORP 154/2017 RPT 434-21/2017	teryflunomid (Aubagio®), fumaran dimetylu (Tecfidera®), peginterferon beta-1a (Plegridy®)	Leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [poszerzenie wskazań o dzieci od 12 roku życia]	refundacja zasadna, pod warunkiem że lek będzie stosowany wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	<ul style="list-style-type: none"> • X
Rok: 2014 Nr zlc: 228 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 351 i 352/2014 REK 250/2014	fumaran dimetylu (Tecfidera®)	leczenie dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [dorośli; RRMS; min. 1 rzut kliniczny albo ≥1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mies. przed kwalifikacją oraz ≥10 pkt wg punktowego systemu kwalifikacji]	refundacja niezasadna	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja nierekomendowana

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
Rok: 2014 Nr zlc: 122 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 221/2014 REK 172/2014	interferon beta-1b (Extavia®)	leczenie SM (ICD-10: G 35), zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego [poszerzenie wskazania: usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]	refundacja zasadna, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryt. kliniczne; zalecono przedstawienie RSS zapewniającego efektywność kosztów*	<ul style="list-style-type: none"> refundacja rekomendowana; Prezes popiera wniosek RP w zakresie konieczności przedstawienia RSS zapewniającego efektywność kosztową*
Rok: 2014 Nr zlc: 119 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 203 i 204/2014 REK 167/2014	interferon beta-1a (Rebif®)	leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” [poszerzenie wskazania: usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]**	refundacja zasadna, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne; celem uzyskania efektywności kosztów wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leków dla świadczeniodawców*	<ul style="list-style-type: none"> refundacja rekomendowana pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne; wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców
Rok: 2015 Nr zlc: 112 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 112/2015 REK 84/2015	Interferon beta-1b (Betaferon®)	Leczenie w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G35)	refundacja niezasadna	<ul style="list-style-type: none"> refundacja nierekomendowana
Rok: 2014 Nr zlc: 82 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 174/2014 REK 147/2014	interferon beta-1b (Betaferon®)	u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią SM, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby [poszerzenie wskazania: usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]**	refundacja zasadna	<ul style="list-style-type: none"> refundacja rekomendowana; zasadne wydawanie pacjentom w ramach programu powyżej 60. miesiąca terapii

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
Rok: 2014 Nr zlc: 46 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 130/2014 REK 117/2014	octan glatirameru (Copaxone®)	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 mies. <p>[<u>poszerzenie wskazania</u>: usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]**</p>	refundacja zasadna*	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana; wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców
Rok: 2014 Nr zlc: 45 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 131/2014 REK 116/2014	interferon beta-1a (Avonex®)	leczenie powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” <p>[<u>poszerzenie wskazania</u>: obniżenie wartości punktowej z ≥ 15 do ≥ 10 pkt (wg punktowego systemu kwalifikacji) i usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]</p>	refundacja zasadna, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r.*	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana; wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców*
Rok: 2013 Nr zlc: 255 Tryb¹: inne zadania AOTMiT Dokumenty: OPZ AOTM-BP-434-5(1)/GOS/2013	interferon beta, octan glatirameru	leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), powyżej przewidzianego treścią programu 60-mies. okresu czasu <p>[<u>poszerzenie wskazań</u>: usunięcie ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy]</p>	x	przedłużenie okresu stosowania przedmiotowych leków jest uzasadnione
Rok: 2013 Nr zlc: 156 Tryb¹: off-label Dokumenty: ORP 187/2013	fingolimod, natalizumab	po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” <p>[<u>poszerzenie wskazań</u> o leczenie II linii po niepowodzeniu octanu glatirameru; wcześniej leczenie II linii obejmowało wyłącznie chorych po niepowodzeniu IFN β]</p>	opinia pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • x

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Proces oceny	Oceniana interwencja	Oceniane wskazanie	Rada Przejrzystości	Prezes AOTMiT
Rok: 2012 Nr zlc: 104 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 1/2013 REK 1/2013	natalizumab (<i>Tysabri</i> [®])	w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsiałym (ICD-10 G35.0)” [I linia leczenia dorosłych chorych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS oraz II linia – po niepowodzeniu leczenia IFN β]	refundacja zasadna, z zastrzeżeniami (zalecenie ustalenia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania)*	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana; powinien zostać ustalony RSS, który pozwoli zapewnić kosztowo efektywny sposób finansowania oraz uzupełnienie kryteriów włączenia do programu*
Rok: 2012 Nr zlc: 91 Tryb¹: inne zadania RP Dokumenty: SRP 220/2012	fingolimod (<i>Gilenya</i> [®])	leczenie powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsiałego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu [wskazanie rozpatrywane razem z wnioskiem o refundację fingolimodu – wiersz poniżej]	opinia pozytywna (leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi korzyści zdrowotne)	<ul style="list-style-type: none"> • x
Rok: 2012 Nr zlc: 70 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 86/2012 REK 76/2012	fingolimod (<i>Gilenya</i> [®])	leczenie stwardnienia rozsiałego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu [leczenie II linii, po nieskutecznej terapii lekami immunomodulującymi***]	refundacja rekomendowana, pod warunkiem [ukryte] lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progmem efektywności kosztowej*	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana, pod warunkiem [ukryte] lub obniżenia kosztu terapii umożliwiającego jej zbliżenie do proggu efektywności kosztowej*
Rok: 2012 Nr zlc: 45 Tryb¹: wniosek Dokumenty: SRP 47/2012 REK 39/2012	octan glatirameru (<i>Copaxone</i> [®])	I linia leczenia chorych na RRMS w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsiałego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia [<u>poszerzenie wskazania</u> o chorych bez p/wskazań do IFN β i w wieku 12-18 rż]	opinia pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • refundacja rekomendowana

* - część stanowiska/rekomendacji została utajniona; ** - prawdopodobnie wnioskowano również o zmianę niektórych kryteriów kwalifikacji do programu (informacje ukryte); *** - informacja z APD wnioskodawcy, AWA niedostępna; 1 – wniosek – art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; off-label – art. 40 ustawy o refundacji; inne zadania AOTMiT - art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach; inne zadania RP – art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach;

Skróty: IFN β – interferon beta; ORP – opinia Rady Przejrzystości; SRP – stanowisko Rady Przejrzystości; REK – rekomendacja Prezesa AOTMiT; OPZ – opinia Prezesa AOTMiT; zlc – zlecenie MZ.

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiałego o dużej aktywności choroby

11.2 Opis komparatora – *Tysabri*[®] (natalizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 31 maja 2017 (*ChPL Tysabri 2017*).

Tabela 39. Opis komparatora - *Tysabri*[®] (natalizumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/346/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	31 marzec 2017 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywne leki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA23
	Dostępne preparaty	<i>Tysabri</i> [®] 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Działanie farmakodynamiczne Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integraliny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integraliną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem. Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonka ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonka i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.

Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podaniu dożylnym dawki 300 mg natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym średnie maksymalne obserwowane stężenie w surowicy wynosiło $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. Średnie najniższe stężenia natalizumabu po osiągnięciu stanu stacjonarnego w okresie dawkowania mieściły się w zakresie od $23 \mu\text{g/ml}$ do $29 \mu\text{g/ml}$. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł 36 tygodni. Analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono na próbkach pobranych od ponad 1100 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących dawki od 3 do 6 mg/kg natalizumabu. W tej grupie 581 pacjentów otrzymywało stałą dawkę 300 mg w monoterapii. Średni \pm SD klirens w stanie stacjonarnym wynosił $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/godz.}$, przy średnim okresie półtrwania \pm SD równym 16 ± 4 dni. Wykonano także analizy wpływu na farmakokinetykę leku wybranych współzmiennych, obejmujących masę ciała, wiek, płeć, czynność wątroby i nerek oraz obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Wykazano, że na dyspozycję leku wpływały jedynie masa ciała i obecność przeciwciał przeciwko natalizumabowi. Masa ciała wpływała na klirens nieproporcjonalnie, tak że 43% zmiana masy ciała powodowała zmianę klirensu od 31% do 34%. Zmiana klirensu nie miała znaczenia klinicznego. Obecność przetrwałych przeciwciał przeciwko natalizumabowi zwiększała klirens natalizumabu o około 3 razy, co jest zgodne ze zmniejszonymi stężeniami natalizumabu w surowicy obserwowanymi u pacjentów z przetrwałym dodatnim oznaczeniem przeciwciał. Nie określono właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym. Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych natalizumabu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby. W badaniu z udziałem 12 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniano wpływ wymiany osocza na klirens i właściwości farmakodynamiczne natalizumabu. Oceniono całkowitą eliminację natalizumabu po 3 wymianach osocza (po 5-8 dniowej przerwie) na około 70-80%, w porównaniu z około 40% stwierdzonymi we wcześniejszych badaniach, w których pomiary prowadzono po odstawieniu natalizumabu po podobnym okresie obserwacji. Wpływ wymiany osocza na przywrócenie migracji limfocytów i ostatecznie jego użyteczność kliniczna są nieznane.

Tysabri[®] jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

Wskazanie

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Dawkowanie i sposób podawania

- Pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub
- 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 wykonanym badaniem MRI.

Pacjenci leczeni produktem *Tysabri*[®] muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym. Po 2 latach leczenia pacjentów należy ponownie poinformować o zagrożeniach związanych z produktem *Tysabri*[®], szczególnie podwyższonym ryzyku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), oraz poinstruować pacjentów i ich opiekunów o wcześniejszych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML. Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI. Niektórzy pacjenci mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®], lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych pacjentów.

Produkt *Tysabri*[®] 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu *Tysabri*[®] i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).

Ponowne podanie

Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu

Populacje specjalne*Pacjenci w podeszłym wieku*

Stosowanie produktu TYSABRI nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Tysabri*[®] u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt *Tysabri*[®] jest przeznaczony do podania dożylnego. Po rozcieńczeniu roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Produktu *Tysabri*[®] nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią). Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby. Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie produktu *Tysabri*[®] wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem TYSABRI. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy*, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych produktem *Tysabri*[®]. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy). Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.

- Obecność przeciwciał anti-JCV.
- Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem produktem *Tysabri*[®].
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV oraz leczenie produktem *Tysabri*[®] ponad 2 lata oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe. U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiadzącej im przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML. Pacjenci, u których ryzyko ocenia się jako duże, tylko wtedy mogą kontynuować leczenie produktem *Tysabri*[®], jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia produktem *Tysabri*[®]. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®] oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV w ciągu 2 tygodni od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).

Przesiewowe badania MRI w kierunku PML

Przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®] wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem *Tysabri*[®] od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub
- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem *Tysabri*[®] od ponad 2 lat

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem *Tysabri*[®] przez dłużej niż 2 lata (zob. „Informacje dla lekarza o produkcie *Tysabri*[®]”). Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu *Tysabri*[®], kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na produkt *Tysabri*[®], występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na produkt *Tysabri*[®]). PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego produkt *Tysabri*[®], jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.

Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne. Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie produktem *Tysabri*[®]. Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy. Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia produktem *Tysabri*[®] u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących tę chorobę. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem *Tysabri*[®] powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML. Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie produktu *Tysabri*[®] trzeba przerwać na stałe. Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu.

PML i IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem *Tysabri*[®] po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju, np. poprzez wymianę osocza. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS, który wystąpił w

ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u pacjentów z PML leczonych produktem *Tysabri*[®], oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania produktu *Tysabri*[®] występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano produkt *Tysabri*[®] w monoterapii. Produkt *Tysabri*[®] zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących produkt *Tysabri*[®] odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych. Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis* – ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywołwane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących produkt *Tysabri*[®]. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia produktem *Tysabri*[®]. Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia produktem *Tysabri*[®] i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych *Tysabri*[®]. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu *Tysabri*[®] do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt *Tysabri*[®] rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać produkt *Tysabri*[®] muszą zapoznać się z „Informacjami dla lekarza o produkcie *Tysabri*[®]”. Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem *Tysabri*[®] i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni produktem *Tysabri*[®]. Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.

Nadwrażliwość

Podawanie produktu *Tysabri*[®] wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych. Reakcje te 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 (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdej infuzji. Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości. Należy przerwać podawanie produktu *Tysabri*[®] i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie produktem *Tysabri*[®] musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu *Tysabri*[®] w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem *Tysabri*[®] może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane. W badaniach klinicznych 3. fazy nad stwardnieniem rozsianym leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z produktem *Tysabri*[®].

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu *Tysabri*[®] po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na produkt *Tysabri*[®], występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na produkt *Tysabri*[®]). Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®] lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności. Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na produkt *Tysabri*[®] należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tysabri*[®] zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia ustąpiło (np. cytopenia). Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie produktu *Tysabri*[®], jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia. W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu *Tysabri*[®] liczba limfocytów wróciła do normy. Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem stosowania produktu *Tysabri*[®] liczba limfocytów wróciła do normy. Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na produkt *Tysabri*[®]. Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem *Tysabri*[®] po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Immunogenność

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 co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności produktu *Tysabri*[®] i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości. Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu produktu *Tysabri*[®], a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju

nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia produktem *Tysabri*[®].

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy produkt *Tysabri*[®] został podany ponownie po przerwie. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, po podaniu produktu *Tysabri*[®] zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani 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*[®].

Przerwanie leczenia produktem *Tysabri*[®]

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. 10 W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Zawartość sodu w produkcie *Tysabri*[®]

Tysabri[®] zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiołce produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić pacjenci stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

Leczenie produktem *Tysabri*[®] należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI) Leczenie produktem *Tysabri*[®] należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI)

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

11.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Tysabri*[®] (natalizumab) jest finansowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (MZ 26/04/2018).

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.3 Opis komparatora – *Lemtrada*[®] (alemtuzumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 8 lutego 2018r. (*ChPL Lemtrada 2018*).

Tabela 40. Opis komparatora - *Lemtrada*[®] (alemtuzumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Genzyme Therapeutics Ltd 4620 Kingsgate Cascade Way Oxford Business Park South Oxford OX4 2SU Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/869/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	8 lutego 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywne leki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA34
	Dostępne preparaty	<i>Lemtrada</i> [®] , 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

150 kD. Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3+) oraz B (CD19+), a także, w mniejszych ilościach, na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygeny CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciał oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B. Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego *Lemtrada*[®] w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym: - zmianę po leczeniu liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów - zwiększenie udziału podgrupy regulatorowych limfocytów T - zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T oraz B pamięci - przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK) Zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu wywoływane przez produkt leczniczy *Lemtrada*[®] i następujące po tym odtworzenie populacji może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co ostatecznie opóźnia jej progresję.

Właściwości farmakodynamiczne

Produkt leczniczy *Lemtrada*[®] powoduje zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu po każdym kursie leczenia, przy czym najniższa liczebność tych komórek występuje 1 miesiąc po zakończeniu kursu leczenia (najwcześniejszy punkt czasowy po zakończeniu leczenia w badaniach fazy III). Liczebność limfocytów wzrasta ponownie w miarę upływu czasu, a odtworzenie populacji limfocytów B zostaje zwykle osiągnięte w ciągu 6 miesięcy. Liczba limfocytów CD3+ i CD4+ rośnie znacznie wolniej, jednak zazwyczaj nie powraca do wartości początkowych przed upływem 12 miesięcy od zakończenia leczenia. U około 40% pacjentów całkowita liczba limfocytów osiągała dolną granicę normy (DGN) w ciągu 6 miesięcy po każdym kursie leczenia, a u około 80% pacjentów całkowita liczba limfocytów osiągała DGN w ciągu 12 miesięcy po każdym kursie leczenia. Wpływ produktu leczniczego *Lemtrada*[®] na neutrofile, monocyty, eozynofile, bazofile i komórki NK ma jedynie charakter przejściowy.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego *Lemtrada*[®] oceniono w grupie 216 pacjentów z RRMS, którzy otrzymywali dożylnie infuzje zawierające produkt leczniczy w dawce 12 mg na dobę lub 24 mg na dobę przez 5 kolejnych dni, a następnie przez 3 kolejne dni po 12 miesiącach od początkowego kursu leczenia. Stężenia w surowicy rosły wraz z każdą kolejną dawką w ramach kursu leczenia, a najwyższe stężenia obserwowano po ostatniej infuzji w kursie. Podanie dawki 12 mg na dobę skutkowało uzyskaniem średniej wartości C_{max} wynoszącej 3014 ng/ml w 5. dniu początkowego kursu leczenia oraz 2276 ng/ml w 3. dniu drugiego kursu leczenia. Okres połowicznego rozpadu alfa oszacowano na 4–5 dni. Wartość ta była porównywalna pomiędzy kursami leczenia i skutkowała niskimi lub niewykrywalnymi stężeniami w surowicy po około 30 dniach od zakończenia każdego kursu leczenia. Alemtuzumab to białko, którego oczekiwana ścieżka przemian metabolicznych obejmuje degradację do małych peptydów i poszczególnych aminokwasów w drodze działania szeroko rozpowszechnionych enzymów proteolitycznych. Nie przeprowadzono klasycznych badań dotyczących biotransformacji. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągnąć wniosków na temat wpływu rasy ani płci na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego *Lemtrada*[®]. Nie badano właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego *Lemtrada*[®] u pacjentów w wieku 55 lat ani starszych.

Wskazanie

Produkt leczniczy *Lemtrada*[®] jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego *Lemtrada*[®] to 12 mg na dobę podawane w postaci infuzji dożylnych w 2 początkowych kursach leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.

Początkowe dwa kursy leczenia:

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

- Pierwszy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg).
- Drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po pierwszym kursie leczenia.

W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:

- Trzeci lub czwarty kurs: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 36 mg) podawane najwcześniej 12 miesięcy po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność stwardnienia rozsianego na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych.

Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa.

Obserwacja pacjentów

Zaleca się terapię składającą się z 2 początkowych kursów leczenia oraz, w razie potrzeby, do 2 dodatkowych kursów leczenia z zastosowaniem okresu monitorowania bezpieczeństwa pacjenta, trwającego od rozpoczęcia pierwszego kursu leczenia aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji w ramach drugiego kursu leczenia. Jeżeli zostanie zastosowany dodatkowy trzeci oraz czwarty kurs leczenia, okres monitorowania bezpieczeństwa pacjenta powinien być kontynuowany aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji.

Premedykacja

Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego *Lemtrada*[®], należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®].

Przed podaniem produktu leczniczego *Lemtrada*[®] można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych.

U wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie uwzględniono pacjentów powyżej 61. roku życia. Nie określono, czy w ich wypadku odpowiedź na produkt leczniczy jest odmienna od tej obserwowanej u młodszych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego *Lemtrada*[®] u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Lemtrada*[®] u dzieci w wieku od 0 do 18 lat chorujących na stwardnienie rozsiane. Nie powinno się stosować alemtuzumabu u dzieci w wieku od urodzenia do 10 roku życia do leczenia stwardnienia rozsianego. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Przed wykonaniem infuzji konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego *Lemtrada*[®]. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci infuzji

Przeciwwskazania

dożylny trwającej około 4 godziny. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem, do czasu jego ustąpienia.

Lemtrada[®] nie jest rekomendowana do leczenia pacjentów z nieaktywną postacią choroby ani tych, którzy są stabilni w trakcie aktualnego leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym *Lemtrada*[®] muszą otrzymać Ulotkę dla pacjenta, Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o zagrożeniach i korzyściach związanych z leczeniem, a także o konieczności podania się monitoringowi od momentu rozpoczęcia leczenia, aż do upływu 48 miesięcy po ostatniej infuzji w ramach drugiego kursu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Jeżeli zostanie zastosowany dodatkowy kurs leczenia, monitorowanie bezpieczeństwa pacjenta powinno być kontynuowane aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji.

Autoimmunizacja

Leczenie może skutkować wytworzeniem autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej, w tym immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), chorób tarczycy lub, rzadziej, nefropatii (np. choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły wcześniej choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane, chociaż dostępne dane nie sugerują możliwości pogorszenia istniejących wcześniej stanów z autoagresji wskutek leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)

W ramach badań klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego u 12 (1%) leczonych pacjentów zaobserwowano poważne przypadki immunologicznej plamicy małopłytkowej (co odpowiada rocznemu wskaźnikowi 4,7 przypadków/1000 pacjentolat). Zaobserwowano też 12 kolejnych poważnych przypadków immunologicznej plamicy małopłytkowej w ciągu (mediana) 6,1 lat obserwacji (maksymalnie 12 lat); skumulowany roczny wskaźnik: 2,8 przypadków/1000 pacjentolat). U jednego pacjenta doszło do rozwoju immunologicznej plamicy małopłytkowej, która nie została rozpoznana do momentu wykonania wymaganych comiesięcznych badań krwi i doprowadziła do zgonu pacjenta z powodu krwotoku śródmózgowego. W 79,5% przypadków immunologiczna plamica małopłytkowa ujawniała się w okresie 4 lat po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy. Jednak w niektórych przypadkach immunologiczna plamica małopłytkowa rozwijała się dopiero po latach. Do objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej mogą należeć (choć nie tylko one): łatwe powstawanie zasinień, wybroczyny, samoistne krwawienie z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, krwionoś), krwawienia miesięczkowe nieregularne lub o nasileniu większym niż zwykle. Krwionoś może również wskazywać na chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o konieczności zachowania czujności pod kątem możliwych objawów oraz niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać badanie morfologiczne krwi z rozmazem. Po tym okresie należy przeprowadzić badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność immunologicznej plamicy małopłytkowej. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy niezwłocznie wykonać badanie morfologiczne krwi. W sytuacji potwierdzenia wystąpienia

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

immunologicznej płamicy małopłytkowej należy natychmiast podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym niezwłocznie skierować pacjenta do specjalisty. Dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego wykazały, że przestrzeganie zaleceń odnośnie monitorowania krwi i edukacja w zakresie objawów immunologicznej płamicy małopłytkowej umożliwiają wczesne jej wykrycie i rozpoczęcie leczenia, które w większości przypadków było skuteczne po zastosowaniu terapii pierwszej linii. Ryzyko związane z ponownym leczeniem produktem leczniczym *Lemtrada*[®] po wystąpieniu immunologicznej płamicy małopłytkowej nie jest znane.

Nefropatie

Nefropatie, w tym chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (choroba anty-GBM), zaobserwowano u 6 (0,4%) pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w okresie 6,1 lat obserwacji (mediana, maksymalnie 12 lat). Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu 39 miesięcy po ostatnim podaniu produktu leczniczego *Lemtrada*[®]. W badaniach klinicznych stwierdzono 2 przypadki choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Oba te przypadki miały ciężki przebieg, zostały wykryte wcześniej dzięki obserwacji klinicznej oraz monitorowaniu wyników badań laboratoryjnych i zakończyły się pomyślnie po zastosowaniu leczenia. Do objawów klinicznych nefropatii mogą należeć zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, krwiomocz i (lub) białkomocz. Chociaż nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych, skutkiem choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może być krwotok pęcherzykowy objawiający się krwiopluciem. Krwioplucie może również wskazywać na immunologiczną płamicę małopłytkową i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o zachowaniu czujności na możliwe objawy oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości. Choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej dializy i (lub) przeszczepu, jeśli szybko nie zostanie podjęte leczenie, i zagrażającej życiu w wypadku zaniechania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji należy badać stężenie kreatyniny w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać mikroskopowe badanie osadu moczu. Stwierdzenie klinicznie istotnych zmian stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z poziomem wyjściowym, wystąpienie niewyjaśnionego krwiomoczu i (lub) białkomoczu powinno skłonić do dalszej oceny w kierunku nefropatii, w tym do niezwłocznego skierowania do specjalisty. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia nefropatii może zmniejszyć ryzyko niepomyślnych następstw. Po tym okresie należy przeprowadzać badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność nefropatii. Ryzyko związane z ponownym leczeniem produktem leczniczym *Lemtrada*[®] po wystąpieniu nefropatii nie jest znane.

Choroby tarczycy

W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u około 36,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] w dawce 12 mg zaobserwowano zaburzenia układu dokrewnego związane z tarczycą, w tym autoimmunologiczne choroby tarczycy, w ciągu 6,1 lat (mediana) okresu obserwacji (maksymalnie 12 lat) po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy *Lemtrada*[®]. Zdarzenia związane z tarczycą występowały częściej u pacjentów z chorobami tarczycy w wywiadzie zarówno w grupie leczonej produktem leczniczym *Lemtrada*[®], jak i w grupie leczonej interferonem beta 1 a (IFNB- 1a). U pacjentów z czynną chorobą tarczycy produkt leczniczy *Lemtrada*[®] można podawać, jeżeli potencjalne korzyści usprawiedliwiają ryzyko. Obserwowane autoimmunologiczne choroby tarczycy obejmowały nadczynność lub niedoczynność tego gruczołu. Większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Poważne zdarzenia wystąpiły u 4,4% pacjentów. Choroba Gravesa Basedowa, nadczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz powiększenie tarczycy (wole) wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta. Większość przypadków dotyczących gruczołu tarczowego leczono konwencjonalnymi metodami, jednak u niektórych pacjentów wymagana była interwencja chirurgiczna. W badaniach klinicznych pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą, uzyskali zgodę na ponowne leczenie produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Mimo że doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone, nie zaobserwowano

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

pogorszenia stopnia ciężkości zaburzeń tarczycy u pacjentów poddanych ponownemu leczeniu. Możliwość dalszego leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] należy rozważyć indywidualnie na podstawie oceny stanu klinicznego konkretnego pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać badania czynności tarczycy, takie jak oznaczenie stężenia tyreotropiny. Po tym czasie badania należy wykonywać w oparciu o dane kliniczne sugerujące nieprawidłową czynność tarczycy. Choroba tarczycy stanowi szczególne zagrożenie w przypadku kobiet w ciąży. W badaniach klinicznych zdarzenia związane z tarczycą wystąpiły u 74% pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) na początku badania oraz u 38% pacjentów z wynikiem ujemnym na początku badania. Zdecydowana większość (około 80%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą po leczeniu, miała wyjściowo ujemny wynik testu na obecność przeciwciał anty-TPO. Wynika z tego, że niezależnie od wyniku testu na obecność przeciwciał anty-TPO przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z tarczycą. Należy zatem u wszystkich pacjentów okresowo wykonywać badania zgodne z harmonogramem przedstawionym powyżej.

Cytopenie

W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego rzadko zgłaszano podejrzenie cytopenii autoimmunologicznych, takich jak neutropenia, niedokrwistość hemolityczna czy pancytopenia. W celu monitorowania cytopenii należy wykonywać badania morfologiczne krwi. W razie potwierdzenia cytopenii należy niezwłocznie podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym skierowanie do specjalisty.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją definiowano jako dowolne działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji produktu leczniczego *Lemtrada*[®] lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia. Większość z tych reakcji może być spowodowana uwalnianiem cytokin w czasie infuzji. U większości pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] w ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w czasie podawania produktu leczniczego *Lemtrada*[®] w dawce 12 mg i (lub) w ciągu 24 godzin po podaniu występowały reakcje związane z infuzją o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Częstość reakcji związanych z infuzją była najwyższa podczas pierwszego kursu leczenia. W trakcie całego okresu obserwacji, obejmującego też pacjentów otrzymujących dodatkowy kurs leczenia, do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały: ból głowy, wysypka, gorączka, nudności, pokrzywka, świąd, bezsenność, dreszcze, zaczerwienienie, zmęczenie, duszność, zaburzenia smaku, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniona wysypka, tachykardia, bradykardia, niestrawność, zawroty głowy i ból. Poważne reakcje wystąpiły u 3% pacjentów i obejmowały przypadki bólu głowy, gorączki, pokrzywki, tachykardii, migotania przedsionków, nudności, dyskomfortu w klatce piersiowej i niedociśnienia. Objawy kliniczne reakcji anafilaktycznych mogą wydawać się podobne do objawów klinicznych reakcji związanych z infuzją, jednak charakteryzują się wyższym stopniem ciężkości i mogą zagrażać życiu. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadziej niż reakcje związane z infuzją. W celu złagodzenia reakcji związanych z infuzją zaleca się stosowanie premedykacji. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną większość pacjentów otrzymała leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe przed co najmniej jedną infuzją produktu leczniczego *Lemtrada*[®]. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić u pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia. Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem reakcji związanych z infuzją w czasie podawania produktu leczniczego *Lemtrada*[®] oraz przez 2 godziny po podaniu. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy w razie potrzeby podjąć odpowiednie leczenie objawowe. W razie słabej tolerancji infuzji można wydłużyć jej czas trwania. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje związane z infuzją, należy rozważyć niezwłoczne przerwanie infuzji dożylną. Podczas badań klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz poważne reakcje związane z infuzją wymagające przerwania leczenia występowały bardzo rzadko. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na zdarzenia kardiologiczne w wywiadzie pacjenta, ponieważ reakcje związane z infuzją mogą obejmować występowanie objawów kardiologicznych, takich jak tachykardia. Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub poważnych reakcji związanych z infuzją.

Zakażenia

W trwających przez maksymalnie 2 lata badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego, zakażenia wystąpiły u 71% pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] w dawce 12 mg i u 53% pacjentów leczonych podawanym podskórnie interferonem beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogramy 3 razy w tygodniu). Zakażenia te miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zakażenia, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] niż u pacjentów leczonych IFNB 1a, obejmowały zapalenie nosogardzieli, zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, grypę i zapalenie oskrzeli. W ramach badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] i u 1% pacjentów leczonych IFNB-1a. Zakażenia o ciężkim przebiegu stwierdzone w grupie leczonej produktem leczniczym *Lemtrada*[®] obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, półpaśca i zakażenia w obrębie zębów. Czas trwania zakażeń był zazwyczaj standardowy, a objawy ustępowały po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia. Skumulowany roczny wskaźnik zakażeń wyniósł 0,99 w ciągu 6,1 lat obserwacji (mediana) (maksymalnie 12 lat) po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy *Lemtrada*[®], w porównaniu z 1,27 w badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, obejmujące zakażenie pierwotne i reaktywację wirusa, występowały podczas badań klinicznych częściej wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] w dawce 12 mg (0,4%) niż u pacjentów przyjmujących IFNB-1a (0%). U 2% pacjentek leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] w dawce 12 mg zgłaszano również zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w obrębie szyjki macicy, w tym dysplazję szyjki macicy. W przypadku pacjentek zalecane jest przeprowadzanie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV. Podczas badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] oraz IFNB-1a zgłaszano występowanie gruźlicy. Czynną i utajoną gruźlicę stwierdzono u 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®], częściej na obszarach endemicznych. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania pod kątem zarówno aktywnego, jak i nieaktywnego (utajonego) zakażenia gruźliczego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. U pacjentów leczonych produktem *Lemtrada*[®] zgłaszano występowanie listeriozy (zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Listeria*), zwykle w ciągu miesiąca po infuzji produktu *Lemtrada*[®]. Aby ograniczyć ryzyko zakażenia, pacjenci otrzymujący produkt *Lemtrada*[®] powinni unikać spożywania surowych lub niedopieczonych mięs, serów pleśniowych oraz niepasteryzowanych produktów mlecznych przez dwa tygodnie przed infuzją, w trakcie oraz co najmniej miesiąc po infuzji produktu *Lemtrada*[®]. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego powierzchowne zakażenia grzybicze, w szczególności kandydoza jamy ustnej i pochwy, częściej występowały u pacjentów leczonych produktem leczniczym *Lemtrada*[®] (12%) niż u pacjentów otrzymujących IFNB-1a (3%). U pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy *Lemtrada*[®] za pomocą infuzji, zgłaszano przypadki zapalenia płuc. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie lekarzowi objawów zapalenia płuc, które mogą obejmować skrócenie oddechu (duszność), kaszel, sapanie, ból lub ucisk w klatce piersiowej i krwioplucie. U pacjentów z ciężkim, czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy *Lemtrada*[®] należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Profilaktykę z zastosowaniem doustnych leków przeciw wirusowi herpes należy wprowadzić od pierwszego dnia leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu każdego kursu leczenia. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny. Produkt leczniczy *Lemtrada*[®] nie był podawany w celu leczenia stwardnienia rozsianego jednocześnie z produktami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi ani po podaniu tych produktów. Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozważając podanie produktu leczniczego *Lemtrada*[®], należy wziąć pod uwagę możliwy złożony wpływ produktów leczniczych na układ immunologiczny pacjenta. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego *Lemtrada*[®] z każdym z tych produktów może zwiększać ryzyko rozwoju immunosupresji. Brak danych dotyczących powiązania produktu leczniczego *Lemtrada*[®] z reaktywacją wirusa

zapalenia wątroby typu B (WZW B) lub zapalenia wątroby typu C (WZW C), gdyż z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z objawami czynnego lub przewlekłego zakażenia. Należy rozważyć wykonanie przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego *Lemtrada*[®] badania przesiewowego u pacjentów z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem WZW B i (lub) WZW C, a także należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy *Lemtrada*[®] pacjentom będącym nosicielami wirusa WZW B i (lub) WZW C, gdyż w ich przypadku może istnieć ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby na skutek potencjalnej reaktywacji wirusa wynikającej z ich wcześniejszego stanu zdrowia.

Nowotwory złośliwe

Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozpoczynając podanie produktu leczniczego *Lemtrada*[®], należy zachować ostrożność u pacjentów z występującym wcześniej i (lub) aktywnym nowotworem złośliwym. Obecnie nie wiadomo, czy produkt leczniczy *Lemtrada*[®] zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych tarczycy, jednak sama tylko autoimmunologiczna choroba tarczycy może być czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych tarczycy.

Antykoncepcja

U myszy w czasie ciąży i po porodzie obserwowano przenikanie przez łożysko produktu leczniczego *Lemtrada*[®] i jego potencjalną aktywność farmakologiczną. Kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu kursu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Szczepionki

Zaleca się, aby pacjenci spełnili lokalne wymagania dotyczące szczepień na co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Nie badano możliwości wytworzenia odpowiedzi immunologicznej na jakąkolwiek szczepionkę po zakończeniu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Po kursie leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] nie przeprowadzono oficjalnych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących bezpieczeństwa immunizacji pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy, w związku z czym nie należy podawać tego typu szczepionek pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy niedawno przeszli taki kurs leczenia.

Wykrywanie przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca/szczepienie

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu immunomodulacyjnym, przed rozpoczęciem kursu leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] pacjenci, którzy nie chorowali na ospę wietrzną lub którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV), powinni zostać przebadani pod kątem obecności przeciwciał przeciw wirusowi VZV. U pacjentów, u których nie wykryto tych przeciwciał, należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciw wirusowi VZV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®]. Aby umożliwić wystąpienie pełnego działania szczepionki przeciw wirusowi VZV, należy odłożyć leczenie produktem leczniczym *Lemtrada*[®] na okres 6 tygodni po szczepieniu.

Zalecane badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów

Przez 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia produktem leczniczym *Lemtrada*[®] należy okresowo wykonywać następujące badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów pod kątem wczesnych objawów choroby autoimmunologicznej:

- Pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc)
- Oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc)

- Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc)
- Badanie czynności tarczycy, np. oznaczenie stężenia tyreotropiny (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące)

Po tym czasie jakiegokolwiek objawy kliniczne sugerujące obecność nefropatii lub zaburzeń tarczycy będą wskazywały na konieczność przeprowadzenia dalszych badań.

Informacje dotyczące stosowania alemtuzumabu uzyskane przed wprowadzeniem produktu leczniczego Lemtrada® do obrotu, pochodzące ze źródeł innych niż badania sponsorowane przez firmę

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane przed rejestracją produktu leczniczego Lemtrada®, zgłaszane podczas stosowania alemtuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (PBL-B), jak również innych chorób, na ogół z wykorzystaniem wyższych i częściej podawanych dawek (np. 30 mg) niż zalecana w leczeniu stwardnienia rozsianego. Działania te były zgłaszane dobrowolnie przez pacjentów z populacji o zmiennej wielkości, dlatego nie zawsze było możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na alemtuzumab.

Choroba autoimmunologiczna

Do zdarzeń autoimmunologicznych zgłaszanych przez pacjentów leczonych alemtuzumabem należały: neutropenia, niedokrwistość hemolityczna (w tym przypadek śmiertelny), nabyta hemofilia, choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i choroba tarczycy. U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną, zespół Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną. U pacjenta onkologicznego leczonego alemtuzumabem zgłoszono dodatni odczyn Coombsa. Inny pacjent onkologiczny leczony alemtuzumabem zmarł w wyniku choroby przeszczep przeciw gospodarzowi związanej z przetoczeniem krwi.

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne reakcje związane z infuzją, w tym skurcz oskrzeli, hipoksja, utrata przytomności, nacieki płucne, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, ostra niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca. Zgłaszano również ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne zakażenia wirusowe, bakteryjne, pierwotniakowe i grzybicze, w tym wynikające z reaktywacji utajonych zakażeń. U pacjentów z PBL-B, leczonych, jak i nie leczonych alemtuzumabem, zgłaszano postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Częstość występowania PML u pacjentów z PBL-B leczonych alemtuzumabem nie była wyższa od częstości podstawowej.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i którym podawano wcześniej środki o potencjalnym działaniu kardi toksycznym, zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barra

W ramach badań sponsorowanych przez inne firmy obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra.

Leczenie produktem leczniczym *Lemtrada*[®] powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Należy zapewnić dostęp do specjalistów i sprzętu potrzebnego do przeprowadzenia w odpowiednim czasie diagnostyki i leczenia najczęstszych działań niepożądanych, zwłaszcza reakcji autoimmunologicznych i zakażeń. Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie na reakcje nadwrażliwości i (lub) anafilaktyczne. Pacjenci leczeni produktem leczniczym *Lemtrada*[®] muszą otrzymać Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Ponadto należy ich poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego *Lemtrada*[®].

11.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie *Lemtrada*[®] (alemtuzumab) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

11.4 Opis komparatora – *Gilenya*[®] (fingolimod)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 maja 2018r. (*ChPL Gilenya 2018*).

Tabela 41. Opis komparatora - *Gilenya*[®] (fingolimod).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/677/001-006
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca.2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2 maj 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywne leki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA27
	Dostępne preparaty	Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodorku).
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, 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 interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Działanie farmakodynamiczne

W ciągu 4-6 godzin po podaniu pierwszej dawki 0,5 mg fingolimodu liczba limfocytów zmniejsza się do około 75% wartości wyjściowych we krwi obwodowej. W miarę codziennego dalszego stosowania liczba limfocytów nadal zmniejsza się w okresie kolejnych dwóch tygodni, osiągając minimalne wartości około 500 komórek/mikrolitr lub około 30% wartości wyjściowych. U około 18% pacjentów minimalną liczbę limfocytów wynoszącą poniżej 200 komórek/mikrolitr odnotowano co najmniej raz. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas przewlekłego codziennego podawania leku. Większość limfocytów T i B regularnie migruje przez narządy limfatyczne i to właśnie głównie na te komórki działa fingolimod. Około 15-20% limfocytów T posiada fenotyp efektorowych komórek pamięci, istotnych dla obwodowego nadzoru immunologicznego. Ponieważ limfocyty te zazwyczaj nie podlegają krążeniu przez narządy limfatyczne, nie ulegają one wpływowi fingolimodu. Widoczne zwiększenie liczby limfocytów obwodowych występuje w ciągu kilku dni od przzerwania leczenia fingolimodem, a normalizacja liczby limfocytów ma miejsce w ciągu jednego do dwóch miesięcy. Przewlekłe podawanie fingolimodu prowadzi do łagodnego zmniejszenia się liczby neutrofilów do około 80% wartości wyjściowych. Fingolimod nie wpływa na liczbę monocytów. Fingolimod powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczynania leczenia. Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu 6 godzin od podania dawki, przy czym 70% przypadków ujemnego efektu chronotropowego występuje pierwszego dnia leczenia. W miarę kontynuacji leczenia, w ciągu jednego miesiąca częstość akcji serca wraca do wartości wyjściowych. Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane stosowaniem fingolimodu można odwrócić podając pozajelitowo dawki atropiny lub izoprenaliny. Wykazano, że salmeterol w postaci wziewnej ma również niewielkie dodatnie działanie chronotropowe. Podczas rozpoczynania leczenia fingolimodem zwiększa się liczba przedwczesnych skurczów przedsionkowych, jednak nie dochodzi do zwiększenia częstości migotania/trzepotania przedsionków lub arytmii komorowych bądź ektopii. Leczenie fingolimodem nie jest związane ze zmniejszeniem pojemności minutowej serca. Autonomiczne reakcje serca, w tym dzienne zmiany częstości akcji serca oraz reakcja na wysiłek nie ulegają zmianie pod wpływem leczenia fingolimodem. 19 Leczenie pojedynczymi lub wielokrotnymi dawkami 0,5 mg i 1,25 mg fingolimodu w ciągu dwóch tygodni nie jest związane z wykrywalnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonych za pomocą FEV1 i natężonego przepływu wydechowego (FEF) 25-75. Jednak podanie pojedynczej dawki fingolimodu ≥ 5 mg (10 krotność dawki zalecanej do stosowania) jest związane z występowaniem zależnego od dawki zwiększenia oporu dróg oddechowych. Leczenie wielokrotnymi dawkami 0,5 mg, 1,25 mg lub 5 mg fingolimodu nie wiąże się z zaburzeniami natlenowania lub desaturacją podczas wysiłku, ani ze zwiększeniem reaktywności dróg oddechowych na metacholinę. U pacjentów leczonych fingolimodem występuje prawidłowa odpowiedź rozkurczowa na podanie wziewnych betaagonistów.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakologicznie czynnym metabolitem odpowiedzialnym za skuteczność leku jest fosforan fingolimodu.

Wchłanianie

Fingolimod jest wchłaniany powoli (t_{max} wynosi 12-16 godzin) i w dużym stopniu ($\geq 85\%$). Biodostępność bezwzględna po podaniu doustnym wynosi 93% (95% przedział ufności: 79-111%). Stężenia we krwi w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 1 do 2 miesięcy dawkowania raz na dobę i są one około 10-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej. Spożycie pokarmu nie powoduje zmian w C_{max} lub ekspozycji (AUC) na fingolimod. C_{max} fosforanu fingolimodu było nieznacznie zmniejszone o 34%, jednak pole AUC pozostawało niezmienione. Dlatego produkt leczniczy

Gilenya[®] może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Fingolimod podlega znacznej dystrybucji w krwinkach czerwonych, a odsetek ich dystrybucji do komórek krwi wynosi 86%. Fosforan fingolimodu charakteryzuje się mniejszym wychwytem w komórkach krwi, wynoszącym 99%). Fingolimod w dużym stopniu podlega dystrybucji do tkanek, przy objętości dystrybucji wynoszącej około 1 200±260 litrów. Badanie z udziałem czterech zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dożylną dawkę znakowanego radioaktywnie analogu fingolimodu wykazało, że fingolimod przenika do mózgu. W badaniu z udziałem 13 mężczyzn ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt leczniczy *Gilenya*[®] w dawce 0,5 mg/dobę, średnia ilość fingolimodu (i fosforanu fingolimodu) w ejakulacie w stanie stacjonarnym była około 10 000 razy mniejsza niż podana doustna dawka leku (0,5 mg).

Metabolizm

U ludzi fingolimod jest przekształcany w mechanizmie odwracalnej stereoselektywnej fosforylacji do farmakologicznie czynnego (S)-enancjomeru fosforanu fingolimodu. Fingolimod ulega eliminacji w procesie biotransformacji oksydacyjnej katalizowany głównie przez izoenzym CYP4F2 oraz prawdopodobnie przez inne izoenzymy, a następnie podlega rozkładowi do nieaktywnych metabolitów, podobnemu do tego, jaki ma miejsce w przypadku kwasów tłuszczowych. Obserwowano również tworzenie farmakologicznie nieaktywnych, niepolarnych ceramidowych analogów fingolimodu. Główny enzym biorący udział w metabolizmie fingolimodu został częściowo zidentyfikowany i może to być zarówno CYP4F2, jak i CYP3A4. Po jednokrotnym doustnym podaniu fingolimodu znakowanego [¹⁴C], głównymi składnikami we krwi, związanymi z fingolimodem, ocenianymi na podstawie ich udziału w AUC do 34 dni po podaniu dawki wszystkich składników znakowanych radioaktywnie są: sam fingolimod (23%), fosforan fingolimodu (10%) oraz metabolity nieaktywne (kwas karboksylowy M3 (8%), ceramid M29 (9%) oraz ceramid M30 (7%)).

Eliminacja

Klirens fingolimodu z krwi wynosi 6,3±2,3 l/h, a przeciętny końcowy okres półtrwania (t_{1/2}) wynosi 6-9 dni. Stężenia fingolimodu i fosforanu fingolimodu zmniejszają się jednocześnie w fazie terminalnej, dając podobne okresy półtrwania dla obu tych substancji. Po podaniu doustnym około 81% dawki ulega powolnemu wydalaniu z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów. Fingolimod i fosforan fingolimodu nie są wydalane z moczem w postaci niezmienionej, są natomiast głównymi składnikami leku w kale, każdy z nich w ilościach odpowiadających mniej niż 2,5% dawki. Po 34 dniach, możliwe jest odzyskanie 89% podanej dawki.

Liniowość

Stężenie fingolimodu i fosforanu fingolimodu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg lub dawki 1,25 mg raz na dobę.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Farmakokinetyka fingolimodu i fosforanu fingolimodu nie różni się u kobiet i mężczyzn, u pacjentów z różnych grup etnicznych lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A, B i C wg Child-Pugh) nie obserwowano żadnych zmian w C_{max} fingolimodu, jednak AUC fingolimodu zwiększyło się odpowiednio o 12%, 44% i 103%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh) C_{max} fosforanu fingolimodu zmniejszyło się o 22%, a AUC nie ulegało znaczącym zmianom. Farmakokinetyka fosforanu fingolimodu nie była oceniana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pozorny okres półtrwania fingolimodu nie ulega zmianie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest on wydłużony o około

Wskazanie

50%. Fingolimodu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie fingolimodem u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie kliniczne i dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy *Gilenya*[®] u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane z badań nad przeszczepami nerek, z udziałem 7 dzieci w wieku powyżej 11 lat (badanie FTY720A0115). Porównanie tych danych z danymi uzyskanymi od zdrowych dorosłych ochotników ma ograniczoną przydatność i nie umożliwia wyciągnięcia żadnych wiążących wniosków dotyczących właściwości farmakokinetycznych fingolimodu u dzieci.

Produkt leczniczy *Gilenya*[®] jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub
- 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

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.

Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.

Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne populacje pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy *Gilenya*[®] u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy *Gilenya*[®] nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u pacjentów w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

	<p>Produktu leczniczego <i>Gilenya</i>[®] nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie.</p> <p><i>Pacjenci z cukrzycą</i></p> <p>Produkt leczniczy <i>Gilenya</i>[®] nie był badany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy <i>Gilenya</i>[®] u tych pacjentów, z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku płamki. U tych pacjentów należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego <i>Gilenya</i>[®] u dzieci w wieku 0 do 18 lat.</p> <p>Rozpoznany zespół niedoboru odporności.</p> <p>Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia).</p> <p>Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica).</p> <p>Potwierdzone aktywne złośliwe choroby nowotworowe.</p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh).</p> <p>Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem/przejęściowym atakiem niedokrwinnym, zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca (wymagającym leczenia szpitalnego) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</p> <p>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III.</p> <p>Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca</p> <p>Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc ≥ 500 msec.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p><u>Bradycardia</u></p> <p>Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym <i>Gilenya</i>[®] powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego.</p> <p>Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejsz</p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

szeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego *Gilenya*[®]. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego *Gilenya*[®].

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia). U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy *Gilenya*[®] nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii bądź nawracających omdleń lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc>470 msec (kobiety) lub >450 msec (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez pacjentów z zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, produkt leczniczy *Gilenya*[®] nie powinien być stosowany u tych pacjentów. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta, podczas rozpoczęcia leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia. Stosowanie produktu leczniczego *Gilenya*[®] nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego *Gilenya*[®] nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego *Gilenya*[®] jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczęcia leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®], należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego *Gilenya*[®].

Po wznowieniu leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę.

Odstęp QT

W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI $\leq 13,0$ ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych. Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Działania immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego *Gilenya*[®] polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®], powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów $< 0,2 \times 10^9 / l$, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów $< 0,2 \times 10^9 / l$. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy odroczyć u

pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV- ang. *varicella zoster virus*). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] 1 miesiąc po szczepieniu. Działanie produktu leczniczego *Gilenya*[®] na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®], jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych). Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznan. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmoczonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML. Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie

badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki. Stosowanie produktu leczniczego *Gilenya*[®] nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego *Gilenya*[®]. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®], jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

Czynność wątroby

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym *Gilenya*[®] zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). W badaniach klinicznych u 8,0% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. Stosowanie produktu leczniczego *Gilenya*[®] nie było badane u pacjentów z wcześniej ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów produkt leczniczy *Gilenya*[®] nie powinien być stosowany. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej (ALP). Przy wielokrotnym potwierdzeniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji. W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczką i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego *Gilenya*[®], jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla pacjenta wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby. Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego *Gilenya*[®], należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego *Gilenya*[®] u pacjentów ze znaczącą chorobą wątro-

by w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®]. W badaniach klinicznych z SM u pacjentów leczonych fingolimodem na dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®].

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy *Gilenya*[®] u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy przerwać.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego *Gilenya*[®] u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy *Gilenya*[®] należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii). Leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®] może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru. U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia. 10 Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy.

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym *Gilenya*[®]. Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta. Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca

Nowotwory skóry

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy *Gilenya*[®] zgłaszano występowanie raka podstawnokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa. Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia)

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®], potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia, chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym *Gilenya*[®] może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia. W razie konieczności przerwania leczenia produktem *Gilenya*[®], należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Gilenya*[®] (fingolimod) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (MZ 26/04/2018).

11.5 Opis komparatora – Copaxone® (octan glatirameru)

W warunkach polskich refundacją objęte są dwa preparaty octanu glatirameru: *Copaxone*® oraz *Remural*®. Oba preparaty są zarejestrowane do stosowania w tych samych wskazaniach z analogicznym sposobem podania i dawkowania, dlatego poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego *Copaxone*® z grudnia 2016 (*ChPL Copaxone 2016*).

Tabela 42. Opis komparatora - *Copaxone*® (octan glatirameru).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva Pharmaceuticals Limited Ridings Point Whistler Drive Castleford West Yorkshire WF10 5HX Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12562
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Grudzień 2016
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
	Kod ATC	L03AX13
	Dostępne preparaty	<i>Copaxone</i> ®, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawki. <i>Copaxone</i> ®, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawki.

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Mechanizm(-y) działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym nie jest (nie są) w pełni wyjaśnione. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach, u których wywołano eksperymentalnie alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (EAE, ang. *Experimental Allergic Encephalomyelitis*). Zaburzenie to można wywołać u zwierząt różnych gatunków poprzez immunizację przeciw materiałowi z ośrodkowego układu nerwowego, zawierającemu mielinę. Choroba ta stanowi model eksperymentalny stwardnienia rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

Postać nawracająca stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*)

Ogółem 269 pacjentów było leczonych produktem *Copaxone*[®] w trzech badaniach z grupą kontrolną. Pierwsze badanie, trwało dwa lata, i brało w nim udział 50 pacjentów (*Copaxone*[®]: n=25; placebo: n=25) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) zdiagnozowaną według kryteriów uznanych następnie za obowiązujące i standardowe; oraz u których wystąpiły co najmniej dwa napady zaburzeń neurologicznych (zaostżenia) w okresie poprzedzających dwóch lat. Drugie badanie miało te same kryteria włączenia i brało w nim udział 251 pacjentów, leczonych przez okres 35 miesięcy (*Copaxone*[®]: n=125; placebo: n=126). Trzecie badanie trwało 9 miesięcy, brało w nim udział 239 pacjentów, (*Copaxone*[®]: n=119; placebo: n=120) i zastosowano w nim podobne kryteria włączenia jak w badaniu pierwszym i drugim wraz z dodatkowym kryterium gdzie pacjenci musieli mieć co najmniej jedną zmianę, która ulega wzmocnieniu gadolinem w wyniku badania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy przyjmowali produkt *Copaxone*[®], stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby nawrotów w porównaniu do grupy placebo. W najbardziej liczbnym badaniu z grupą kontrolną wskaźnik nawrotów zmniejszył się o 32%: z 1,98 w grupie placebo do 1,34 w grupie octanu glatirameru. Dostępne są dane o stosowaniu produktu *Copaxone*[®] przez okres do dwunastu lat w grupie 103 pacjentów. Wykazano korzystne działanie produktu *Copaxone*[®] w porównaniu do placebo pod względem wyników badania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) u pacjentów z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Niemniej jednak, nie stwierdzono korzystnego wpływu produktu *Copaxone*[®] na progresję zaburzenia sprawności u pacjentów z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego. Nie ma dowodów na to, że produkt *Copaxone*[®] ma wpływ na czas trwania lub nasilenie nawrotu. Obecnie nie ma danych wskazujących na celowość stosowania produktu *Copaxone*[®] u pacjentów z postacią pierwotnie lub wtórnie postępującą (ang. *primary/secondary progressive multiple sclerosis*).

Pojedynczy kliniczny epizod sugerujący stwardnienie rozsiane:

Jedno badanie z grupą kontrolną obejmujące 481 pacjentów (*Copaxone*[®]: n=243; placebo: n=238) zostało przeprowadzone u pacjentów ze zdefiniowaną, pojedynczą, jednoogniskową manifestacją neurologiczną i obrazem w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) wysoce sugerującymi występowanie stwardnienia rozsianego (wystąpienie co najmniej dwóch zmian w mózgu widocznych w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) T2-zależnych, o średnicy powyżej 6 mm). Jakakolwiek inna choroba niż stwardnienie rozsiane, która mogłaby lepiej wyjaśnić objawy przedmiotowe i podmiotowe występujące u pacjenta musiała zostać wykluczona. W otwartej fazie leczenia poprzedzonej okresem kontrolowanym placebo: Pacjenci, którzy albo zgłaszali objawy stwardnienia rozsianego albo nie zgłaszali objawów przez trzy lata, niezależnie od tego, które z powyższych pojawiło się jako pierwsze, zostali przydzieleni do leczenia substancją czynną w fazie otwartej przez

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

dotatkowe dwa lata stosowania, jednak nie przekraczając maksymalnego czasu trwania terapii, tj. 5 lat. Spośród 243 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do podawania produktu *Copaxone*[®], 198 kontynuowało leczenie produktem *Copaxone*[®] w otwartej fazie. Spośród 238 pacjentów początkowo otrzymujących placebo, 211 włączono do leczenia produktem *Copaxone*[®] w otwartej fazie. W okresie 3 lat w badaniu z grupą kontrolną, stosowanie produktu *Copaxone*[®] opóźniło rozwój choroby od pierwszego klinicznego epizodu do wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (CDMS) według kryteriów Posera w statystycznie znamiennej i klinicznie znaczący sposób, odpowiadający obniżeniu ryzyka o 45% (współczynnik ryzyka = 0,55; przedział ufności =95% [0,40; 0,77], wartość p=0,0005). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła postać CDMS wynosił 43% dla grupy kontrolnej i 25% dla pacjentów, którzy przyjmowali produkt *Copaxone*[®]. Korzystne rezultaty leczenia produktem *Copaxone*[®] w stosunku do placebo zostały również wykazane w dwóch drugorzędowych punktach końcowych opartych na obrazowaniu MRI tj. liczba nowych zmian T2-zależnych i pula zmian T2-zależnych. Analiza post-hoc w podgrupach była przeprowadzona u pacjentów z różną wstępną charakterystyką, w celu określenia populacji wysokiego ryzyka wystąpienia drugiego rzutu. Dla pacjentów u których wstępnie stwierdzono w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) obecność przynajmniej jednej zmiany T1- zależnej ulegającej wzmocnieniu gadolinem i 9 lub więcej zmian T2, potwierdzono wystąpienie postaci CDMS u 50% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących produkt *Copaxone*[®] w ciągu 2,4 lat. U pacjentów, u których wstępnie stwierdzono obecność 9 lub więcej zmian T2 wystąpienie postaci CDMS potwierdzono u 45% pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 26% pacjentów przyjmujących produkt *Copaxone*[®] w ciągu 2,4 lat. Jednakże wpływ wczesnego leczenia produktem *Copaxone*[®] w długim okresie rozwoju choroby nie jest znany nawet w tej podgrupie bardzo wysokiego ryzyka, ponieważ badanie było głównie ukierunkowane na ocenę czasu po jakim wystąpił drugi rzut choroby. W jakimkolwiek przypadku prowadzenie leczenia powinno być wzięte pod uwagę jedynie dla pacjentów z grupy określonej jako wysokiego ryzyka. Efekt zaobserwowany w fazie kontrolowanej placebo utrzymywał się również w okresie długoterminowej obserwacji do 5 lat. Czas progresji od pierwszego zdarzenia klinicznego do konwersji do CDMS został wydłużony w przypadku wcześniejszego zastosowania terapii produktem *Copaxone*[®] w porównaniu do leczenia opóźnionego, odzwierciedlając 41% redukcję ryzyka z wcześniejszym versus z późniejszym leczeniem (wskaźnik ryzyka: 0,59; 95% CI [0,44; 0,80], wartość p = 0,0005). Odsetek pacjentów z progresją w grupie opóźnionego rozpoczęcia był większy (49,6%), w porównaniu do tych w grupie wcześniejszego rozpoczęcia leczenia (32,9%). W ciągu całego okresu badania odnotowano powtarzalny, korzystniejszy wpływ wczesnego leczenia, w porównaniu z leczeniem opóźnionym, na zannualizowaną liczbę: zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 54%; p<0,0001), nowych zmian w obrazach T2- zależnych (zmniejszenie o 42%, p<0,0001) oraz nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1- zależnych (zmniejszenie o 52%, p<0,0001). Obserwowano również korzystniejsze działanie wczesnego leczenia, w porównaniu z leczeniem opóźnionym, przejawiające się zmniejszeniem łącznej liczby nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (zmniejszenie o 46%; p=0,001), objętości nowych zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem (średnia różnica -0,06 ml; p<0,001), a także łącznej liczby nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1- zależnych (zmniejszenie o 46%, p<0,001) w ciągu całego okresu badania. W okresie 5 lat nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy kohortami wczesnego rozpoczęcia leczenia i opóźnionego rozpoczęcia leczenia, dotyczących zarówno objętości zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych jak i atrofii mózgu. Niemniej jednak, analiza ze wstawieniem ostatnio obserwowanej wartości (z uwzględnieniem ekspozycji na leczenie) wykazała korzystniejszy wpływ wczesnego leczenia octanem glatirameru, przejawiający się zmniejszeniem atrofii mózgu (średnia różnica zmiany procentowej w objętości mózgu wynosiła 0,28%; p=0,0209).

Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi octanu glatirameru u ludzi. Dane z badań in vitro oraz ograniczone dane z badań z udziałem zdrowych ochotników wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru podskórnym, substancja czynna produktu jest szybko

<p>Wskazanie</p>	<p>wchłaniana a duża część dawki jest szybko rozkładana do mniejszych fragmentów już w tkance podskórnej.</p> <p>Produkt <i>Copaxone</i>[®] jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i> [MS]). Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie lek <i>Copaxone</i>[®] 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone u dzieci poniżej 12 roku życia koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt <i>Copaxone</i>[®] nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu <i>Copaxone</i>[®] u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu <i>Copaxone</i>[®] u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia, codziennie należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na octan glatirameru lub mannitol</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Produkt <i>Copaxone</i>[®] należy podawać jedynie podskórnie. Produktu <i>Copaxone</i>[®] nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.</p> <p>Leczenie produktem <i>Copaxone</i>[®] powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu <i>Copaxone</i>[®] u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem <i>Copaxone</i>[®] i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zdecyduje o tym lekarz. Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu <i>Copaxone</i>[®] pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy</p>

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia. W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu <i>Copaxone</i>[®]. W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu <i>Copaxone</i>[®], wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu <i>Copaxone</i>[®]. Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu <i>Copaxone</i>[®]. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u zwierząt lub u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć.</p> <p>Leczenie produktem <i>Copaxone</i>[®] powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
--	---

11.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Copaxone*[®] (octan glatirameru) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (MZ 26/04/2018).

11.6 Opis komparatora – *Tecfidera*[®] (fumaran dimetylu)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 10 stycznia 2018r. (*ChPL Tecfidera 2018*).

Tabela 43. Opis komparatora - *Tecfidera*[®] (fumaran dimetylu).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Idec Ltd Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10 stycznia 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki wpływające na układ nerwowy
	Kod ATC	N07XX09
	Dostępne preparaty	<i>Tecfidera</i> [®] 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde. <i>Tecfidera</i> [®] 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania:

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (erythroid derived 2) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).

Działanie na układ odpornościowy

W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne produktu leczniczego *Tecfidera*[®]. W modelach przedklinicznych fumaran dimetylu i fumaran monometylu, który jest głównym metabolitem fumaranu dimetylu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. Co więcej, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą fumaran dimetylu wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (TH1, TH17) oraz pobudzał produkcję komórek przeciwzapalnych (TH2). Fumaran dimetylu wykazywał działanie terapeutyczne w wielorakich modelach urazów zapalnych i neurozapalnych. W badaniach fazy 3., po rozpoczęciu leczenia produktem *Tecfidera*[®] średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku przeciętnie o 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Pojedyncze dawki 240 mg lub 360 mg produktu leczniczego *Tecfidera*[®] nie wywierały w porównaniu do placebo żadnego wpływu na długość odstępu QTc w badaniu QTc.

Właściwości farmakokinetyczne

Podawany doustnie produkt leczniczy *Tecfidera*[®] (fumaran dimetylu) podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest przekształcany do metabolitu pierwotnego, fumaranu monometylu, który jest również czynny. Fumaran dimetylu nie występuje w osoczu w mierzalnych stężeniach po doustnym podaniu produktu leczniczego *Tecfidera*, a zatem wszystkie analizy farmakokinetyki dotyczące fumaranu dimetylu były przeprowadzane na podstawie osoczowych stężeń fumaranu monometylu. Dane farmakokinetyczne pochodziły od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zdrowych ochotników.

Wchłanianie

T_{max} fumaranu monometylu wynosi 2 do 2,5 godzin. Ponieważ kapsułki dojelitowe twarde *Tecfidera*[®] zawierają mikrotabletki powlekane dojelitową powłoczką ochronną, wchłanianie rozpoczyna się dopiero, gdy opuszczą one żołądek (zwykle po upływie niecałej godziny). Po podaniu dawki 240 mg dwa razy dziennie z posiłkiem mediana maksymalnego stężenia (C_{max}) wynosiła 1,72 mg/l, a całkowita ekspozycja (AUC) wynosiła 8,02 mg·h/l u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Łącznie C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (120 mg do 360 mg). W badaniach z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dwie dawki po 240 mg podawano co 4 godziny w ramach schematu dawkowania TID (trzy razy dziennie). Wynikiem tego była minimalna akumulacja ekspozycji, dająca w rezultacie zwiększenie mediany C_{max} o 12% w porównaniu do schematu dawkowania BID - dwa razy dziennie (1,72 mg/l w schemacie BID w porównaniu do 1,93 mg/l w schemacie TID) bez wpływu na bezpieczeństwo. Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran dimetylu. Niemniej jednak produkt leczniczy *Tecfidera*[®] powinno się przyjmować z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję odnośnie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu 240 mg produktu leczniczego *Tecfidera*[®] waha się pomiędzy 60 l a 90 l. U ludzi wiązanie fuma-

ranu monometylu z białkami osocza na ogół waha się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm

W organizmie ludzkim fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmięnionej, jako fumaran dimetylu. Jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia układowego. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg fumaranu dimetylu znakowanego węglem C14 jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i fumaran monometylu. Metabolizm kolejnego produktu tego szlaku, kwasu fumarowego, odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, przy czym główną drogą wydalania jest wydychanie w postaci dwutlenku węgla (CO₂).

Eliminacja

Wydychanie CO₂ to główna droga eliminacji fumaranu dimetylu, którą wydalane jest 60% dawki. Wydalanie z moczem i z kałem to wtórne drogi eliminacji, usuwające odpowiednio 15,5% i 0,9% dawki. Okres półtrwania fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu. Po podawaniu wielokrotnych dawek fumaranu dimetylu w ramach schematu dawkowania nie następuje akumulacja leku macierzystego ani też fumaranu monometylu.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran dimetylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy podawaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek w badanym zakresie dawek, od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu w wyniki analizy wariancji (ANOVA) masa ciała jest główną zmienną wpływającą na ekspozycję (wyrażoną w C_{max} i AUC) u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, ale czynnik ten nie wpływał na oceniane w badaniach klinicznych miary bezpieczeństwa i skuteczności. Płeć i wiek nie wpływały w klinicznie istotnym stopniu na farmakokinetykę fumaranu dimetylu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny produktu *Tecfidera*[®] podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat (n=21) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Farmakokinetyka produktu *Tecfidera*[®] w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych (C_{max}: 2,00±1,29 mg/l; AUC_{0-12h}: 3,62±1,16 h.mg/l, co odpowiada całkowitemu dziennemu AUC równemu 7,24 h.mg/l).

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na fakt, że wydalanie przez nerki stanowi wtórną drogę eliminacji fumaranu dimetylu, którą usuwane jest mniej niż 16% podanej dawki, nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran dimetylu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami wątroby.

<p>Wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy <i>Tecfidera</i>[®] jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.</p> <p>Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy <i>Tecfidera</i>[®] należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego <i>Tecfidera</i>[®] z posiłkiem może poprawić tolerancję leku.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>W badaniach klinicznych produkt leczniczy <i>Tecfidera</i>[®] stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><i>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</i></p> <p>Produktu leczniczego <i>Tecfidera</i>[®] nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego <i>Tecfidera</i>[®] u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy <i>Tecfidera</i>[®] nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie doustne. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Badania krwi/analizy laboratoryjne</p> <p>W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem <i>Tecfidera</i>[®] obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W wyniku leczenia produktem <i>Tecfidera</i>[®] może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 krotnie przekroczona górna granica normy - GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2 krotnie przekroczona GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, kilka tygodni lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. AlAT, AspAT) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów leczonych produktem <i>Tecfidera</i>[®] może wystąpić ciężka i długotrwała limfopenia. Produktu leczniczego <i>Tecfidera</i>[®] nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby</p>

mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym *Tecfidera*[®] musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów spadnie poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem *Tecfidera*[®] dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. U pacjentów, u których liczba limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9/l$ będzie utrzymywała się przez ponad 6 miesięcy, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem *Tecfidera*[®]. Należy zrewidować bilans korzyści i ryzyka leczenia w dyskusji z pacjentem w kontekście innych dostępnych opcji terapeutycznych. W tej analizie można uwzględnić czynniki kliniczne oraz ocenę wszelkich badań laboratoryjnych i obrazowych. Jeśli leczenie jest kontynuowane pomimo utrzymywania się liczby limfocytów na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$, zaleca się wzmożoną czujność. Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem *Tecfidera*[®], czy też nie, na podstawie oceny klinicznej. U pacjentów, u których przez ponad sześć miesięcy liczba limfocytów wynosi $0,5 \times 10^9/l$ lub więcej oraz mniej niż $0,8 \times 10^9/l$, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem *Tecfidera*[®] powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Stosowanie produktu *Tecfidera*[®] i innych produktów zawierających fumarany wiązało się z przypadkami postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. PML może występować tylko w obecności zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Wykonując badanie w kierunku zakażenia JCV, należy wziąć pod uwagę, że u pacjentów leczonych produktem *Tecfidera*[®] nie badano wpływu limfopenii na wiarygodność testu na obecność przeciwciał przeciwko JCV. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML, należy wstrzymać stosowanie produktu *Tecfidera*[®] oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne. Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezdolność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu *Tecfidera*[®] w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem *Tecfidera*[®]. Nie wiadomo, czy wcześniejsze leczenie immunosupresyjne nie może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych produktem *Tecfidera*[®]. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt *Tecfidera*[®], należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem *Tecfidera*[®] oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia. Leczenie produktem *Tecfidera*[®] można na ogół wdrożyć natychmiast po odstawieniu

interferonu lub octanu glatirameru.

Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby

Produktu leczniczego *Tecfidera*[®] nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Produktu leczniczego *Tecfidera*[®] nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry

Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem *Tecfidera*[®]. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych produktem *Tecfidera*[®] wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry.

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem *Tecfidera*[®] i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9/l$ lub $<0,5 \times 10^9/l$. Podczas leczenia produktem *Tecfidera*[®] w badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym, prowadzonych z kontrolą placebo, średnia liczba limfocytów po upływie roku zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej, a następnie utrzymywała się na stałym poziomie. Średnia liczba limfocytów pozostawała w granicach normy. Liczbę limfocytów poniżej $0,5 \times 10^9/l$ stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących placebo i u 6% pacjentów leczonych produktem *Tecfidera*[®]. W badaniach klinicznych (zarówno z grupą kontrolną, jak i bez kontroli) u 9% pacjentów liczba limfocytów była równa lub większa $0,5 \times 10^9/l$ oraz mniejsza niż $0,8 \times 10^9/l$ przez co najmniej sześć miesięcy. U 2% pacjentów liczba limfocytów utrzymywała się poniżej $0,5 \times 10^9/l$ przez co najmniej sześć miesięcy. U tych pacjentów, w większości, liczba limfocytów pozostawała na poziomie poniżej $0,5 \times 10^9/l$ podczas kontynuowania leczenia. Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Jeśli u pacjenta dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem *Tecfidera*[®], a przed wznowieniem leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt leczniczy *Tecfidera*[®] należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem *Tecfidera*[®] u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Tecfidera*[®] (fumaran dimetylu) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (MZ 26/04/2018).

11.7 Opis komparatora – *Aubagio*[®] (teryflunomid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 1 czerwca 2018r. (*ChPL Aubagio 2018*).

Tabela 44. Opis komparatora - *Aubagio*[®] (teryflunomid).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/838/001 EU/1/13/838/002 EU/1/13/838/003 EU/1/13/838/004 EU/1/13/838/005
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	1 czerwca 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywne leki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA31
	Dostępne preparaty	<i>Aubagio</i> [®] , 14 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Mechanizm działania	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> , DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymi-

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

dyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

Działania farmakodynamiczne

Układ immunologiczny

Wpływ na liczbę komórek układu immunologicznego we krwi: Podczas badań kontrolowanych placebo teryflunomid w dawce 14 mg raz na dobę powodował łagodne zmniejszenie średniej liczby limfocytów (poniżej $0,3 \times 10^9/l$). Następowo to w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, po czym poziom ten utrzymywał się do zakończenia leczenia.

Możliwość wydłużenia odstępu QT

Podczas dokładnego badania QT kontrolowanego placebo przeprowadzonego na zdrowych uczestnikach teryflunomid przy średnich stężeniach stacjonarnych nie wykazywał potencjalnych zdolności do wydłużenia odstępu QTcF w porównaniu do placebo; największa średnia różnica między teryflunomidem i placebo, wyznaczona w odpowiadających punktach czasowych, wynosiła 3,45 SM przy górnej granicy 90% przedziału ufności (ang. *Confidence interval, CI*) wynoszącej 6,45 ms.

Wpływ na czynność kanalików nerkowych

Podczas badań kontrolowanych placebo średni spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy (w zakresie od 20% do 30%) zaobserwowano u pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do przyjmujących placebo. Stężenie fosforu w surowicy zmniejszyło się średnio o 10% w grupie pacjentów otrzymujących teryflunomid w porównaniu do przyjmujących placebo. Te działania uznaje się za związane ze zwiększeniem wydzielania do kanalików nerkowych, a niezwiązane ze zmianami czynności kłębuszków.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 1 do 4 godzin po wielokrotnym doustnym podaniu teryflunomidu, przy wysokiej biodostępności (około 100%). Przyjmowany pokarm nie ma klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne teryflunomidu. Ze średnich przewidywanych parametrów farmakokinetycznych obliczonych na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem danych dotyczących zdrowych uczestników i pacjentów z SM wynika, że osiągnięcie stężenia stanu stacjonarnego jest procesem powolnym [(tj. osiągnięcie 95% stężenia w stanie stacjonarnym następuje po około 100 dniach (3,5 miesiącach)), a szacowany współczynnik kumulacji AUC jest około 34-krotny.

Dystrybucja

Teryflunomid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%), prawdopodobnie z albuminą, i podlega dystrybucji głównie w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi 11 l po dożylnym podaniu jednej dawki. Najprawdopodobniej jednak jest to wartość niedoszacowana, ponieważ u szczurów zaobserwowano znaczną dystrybucję do narządów.

Metabolizm

Teryflunomid jest metabolizowany w stopniu umiarkowanym i jest jedynym składnikiem wykrywanym w osoczu. Głównym szlakiem metabolizmu teryflunomidu jest hydroliza, a utlenianie stanowi szlak drugorzędny. Szlaki drugorzędne obejmują utlenianie, N-acetylację oraz sprzęganie z

siarczanami.

Eliminacja

Teryflunomid jest wydzielany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią jako produkt leczniczy w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teryflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W ciągu 21 dni 60,1% podanej dawki jest wydalane z kałem (37,5%) i moczem (22,6%). Po przeprowadzeniu procedury szybkiej eliminacji z użyciem cholestyraminy odzyskiwano dodatkowo 23,1% teryflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych, wykorzystujące model PopPK teryflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z SM wskazują, że mediana $t_{1/2z}$ wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawki 14 mg. Po podaniu pojedynczej dawki dożylnie, całkowity klirens teryflunomidu wynosił 30,5 ml/h.

Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywowany

Eliminacja teryflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywowanego, przypuszczalnie wskutek przerwania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teryflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu przyspieszenie eliminacji teryflunomidu (przy użyciu 8 g cholestyraminy trzy razy na dobę, 4 g cholestyraminy trzy razy na dobę lub 50 g węgla aktywowanego dwa razy na dobę) po przerwaniu stosowania teryflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teryflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywowanego. Po przerwaniu stosowania teryflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teryflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec pierwszej doby, o 91% na koniec 3 doby, o 99,2% na koniec 7 doby i o 99,9% po upływie 11 doby. Wybór pomiędzy tymi 3 procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji pacjenta. Jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę. Można także zastosować węgiel aktywowany (nie muszą to być kolejne 11 dni, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta proporcjonalnie do dawki po doustnym podaniu teryflunomidu w dawce od 7 mg do 14 mg.

Właściwości w szczególnych grupach pacjentów

Grupy wyodrębnione w zależności od płci, osoby w podeszłym wieku, dzieci i młodzież

Na podstawie analizy PopPK zidentyfikowano kilka źródeł zmienności międzypersonicznej u zdrowych uczestników i pacjentów z SM: wiek, masa ciała, płeć, rasa, a także stężenie albuminy i bilirubiny. Niemniej jednak ich wpływ pozostaje ograniczony ($\leq 31\%$).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teryflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ciężkie zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teryflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

<p>Wskazanie</p>	<p>Produkt <i>Aubagio</i>[®] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie Zalecana dawka produktu <i>Aubagio</i>[®] to 14 mg raz na dobę.</p> <p>Specjalne grupy pacjentów <i>Osoby w podeszłym wieku</i> W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt <i>Aubagio</i>[®] powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu <i>Aubagio</i>[®] u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Brak dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt <i>Aubagio</i>[®] można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety karmiące piersią. Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z AIDS. Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.

Dializowani pacjenci z ciężkim zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).

Monitorowanie

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT);
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi.

Podczas leczenia

Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi; sprawdzać okresowo
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT)
 - aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać każdorazowo co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie każdorazowo co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadalność czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość AIAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia.

Procedura przyspieszonej eliminacji

Teryflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teryflunomidu.

Wpływ na wątrobę

U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadalność czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość AIAT przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli podejrzewa się uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie

leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich ściśle monitorować w celu wykrycia objawów choroby wątroby. Niniejszy produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu.

Hipoproteinemia

Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią.

Ciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia.

Zakażenia

U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku z immunomodulacyjnym działaniem produktu *Aubagio*[®], jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu *Aubagio*[®], a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt *Aubagio*[®] należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem *Aubagio*[®] aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania produktu *Aubagio*[®] u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu *Aubagio*[®] należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje ze strony układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *Interstitial lung disease*) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu. Występowanie ILD oraz zaostrzenie występującej wcześniej ILD zgłaszano podczas stosowania leflunomidu, związku macierzystego dla teryflunomidu. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem. ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny. ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy rozważyć rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku.

Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej. Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem stosowania produktu *Aubagio*[®], powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowejo krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu *Aubagio*[®] należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystą-

piła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji, aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem *Aubagio*[®] i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) zgłaszano również bardzo rzadko przypadki poplekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi. W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Lyella), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązаныmi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu.

Neuropatia obwodowa

Wśród pacjentów przyjmujących produkt *Aubagio*[®] zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu *Aubagio*[®] nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt *Aubagio*[®] wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem *Aubagio*[®] i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reakspozycja) w trakcie leczenia produktem *Aubagio*[®] były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.

Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Ze względu na to że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu SM nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone.

Zmiana terapii na leczenie produktem *Aubagio*[®] lub leczenia produktem *Aubagio*[®] na inną terapię

Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu *Aubagio*[®] zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego

powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu *Aubagio*[®]. W związku z okresem półtrwania fingolimodu, do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu *Aubagio*[®] podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z SM mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2z}$) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu *Aubagio*[®] podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt *Aubagio*[®]. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

Laktoza

Tabletki *Aubagio*[®] zawierają laktozę, dlatego produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

11.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Aubagio*[®] (teriflunomid) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.8 Opis komparatora – Avonex® (interferon beta-1a)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 4 lipca 2017 (*ChPL Avonex 2017*).

Tabela 45. Opis komparatora - Avonex® (interferon beta-1a).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	BIOGEN IDEC LIMITED Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/033/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	4 lipca 2017r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Interferony
	Kod ATC	L03 AB07
	Dostępne preparaty	Avonex® 30 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Interferony to grupa białek występujących w naturze, wytwarzana przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami, które pośredniczą w aktywności przeciwwirusowej, przeciwproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Rozróżnia się trzy główne rodzaje interferonów: alfa, beta i gamma. Interferony alfa i beta należą do interferonów Typu I, a interferon gamma do Typu II. Biologiczne działania tych interferonów nakładają się, ale można je wyraźnie zróżnicować. Dodatkowo interferony mogą różnić się pod względem miejsca syntezy w komórce. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibrobla-

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

	<p>sty i makrofagi. Naturalny interferon beta oraz produkt <i>Avonex</i>[®] (interferon beta-1a) są glikozylowane i mają pojedynczą cząsteczkę sprzężoną z azotem, która występuje w postaci złożonej grupy węglowodanowej. Wiadomo, że glikozylacja innych białek wpływa na ich trwałość, aktywność, biodystrybucję oraz okres półtrwania we krwi. Jednakże nie określono w pełni wpływu glikozylacji na efekt terapeutyczny interferonu beta.</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Produkt <i>Avonex</i>[®] wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzono stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem <i>Avonex</i>[®]. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu <i>Avonex</i>[®], zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu <i>Avonex</i>[®] w SR (stwardnienie rozsiane) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR nie została do końca ustalona.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Profil farmakokinetyczny produktu <i>Avonex</i>[®] zbadano pośrednio za pomocą oznaczenia działania przeciwwirusowego interferonu. Metoda ta jest ograniczona, ponieważ jest ona czuła dla interferonu, ale nie jest specyficzna dla interferonu beta. Alternatywne metody oznaczania nie są dostatecznie czułe. Po podaniu domięśniowym produktu <i>Avonex</i>[®], najsilniejsze działanie przeciwwirusowe w surowicy obserwuje się między 5. i 15. godziną po podaniu dawki, a okres półtrwania wynosi około 10 godzin. Przy odpowiednim dostosowaniu szybkości absorpcji z miejsca wstrzyknięcia obliczona biodostępność wynosi około 40%. Biodostępność obliczona bez dostosowania jest większa. Nie można zastąpić podania domięśniowego podaniem podskórnym.</p> <p>Produkt <i>Avonex</i>[®] jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; <i>Avonex</i>[®] 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 istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego. <p>Produkt <i>Avonex</i>[®] należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli:</i></p> <p>W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego (SR) zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.</p> <p><i>Dostosowywanie dawki:</i></p> <p>Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje</p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

się zestaw BIOSSET lub ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem Avonex® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutyliczowany wraz z pozostałym w strzykawce produktem Avonex®. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu Avonex®. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia.

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Avonex® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku:

Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna, niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.

Sposób podawania

Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SR.

Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży

- Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi.

Produkt Avonex® należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu.

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Avonex®.

Produkt Avonex® należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z napadami drgawkowymi w przeszłości, pacjentom, którym podaje się

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

leki przeciwpadaczkowe zwłaszcza jeśli, padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć przeprowadzanie częstych kontroli lekarskich podając produkt Avonex® pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA):

podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne) występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Avonex®.

Zespół nerczycowy: podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włośniczkowych (ang. *collapsing FSGS*), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Avonex®. Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności innych produktów leczniczych uszkadzających wątrobę. Nie określono addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu). Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę. Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia produktem Avonex®. Objawy grypopodobne związane z leczeniem produktem Avonex® mogą pogorszyć stan zdrowia pacjentów z chorobami serca. Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych. Podczas leczenia produktem Avonex® oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze SR, zalecane jest również wykonanie pełnego obrazu białokrwinkowego krwi obwodowej, liczby płytek i badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać wzmożonej kontroli pełnej krwi obwodowej z różnicowym rozpoznaniem płytek krwi. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi Avonex®. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają in vitro aktywność interferonu beta-1a. Przeciwciała neutralizujące są związane ze zmniejszeniem in vivo biologicznego działania produktu Avonex® i mogą być związane z obniżeniem skuteczności klinicznej. Ocenia się, że częstość wytwarzania przeciwciał neutralizujących osiąga stały poziom po 12 miesiącach leczenia. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem Avonex® do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące. Stosowanie różnych metod oznaczania w surowicy przeciwciał neutralizujących interferony ogranicza możliwość

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

porównania antygenowości różnych produktów.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z tą chorobą.

11.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Avonex® (interferon beta-1a) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.9 Opis komparatora –*Betaferon*[®] (interferon beta-1b)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 7 września 2017 (*ChPL Betaferon 2017*).

Tabela 46. Opis komparatora - *Betaferon*[®] (interferon beta-1b).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/95/003/005	
		EU/1/95/003/006	
		EU/1/95/003/007	
		EU/1/95/003/008	
		EU/1/95/003/009	
		EU/1/95/003/010	
		EU/1/95/003/011	
		EU/1/95/003/012	
		Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego			7 września 2017r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Cytokiny, interferony	
	Kod ATC	L03 AB 08	

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Dostępne preparaty	<i>Betaferon</i> [®] 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi. Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu <i>Betaferon</i>[®] na układ sercowonaczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Stężenie produktu <i>Betaferon</i>[®] w surowicy oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie nie w pełni swoistych testów biologicznych. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy występowało po 1-8 godzinach, osiągając wartość około 40 j.m./ml. Na podstawie różnych badań, średnia wartość klirensu i okresu półtrwania fazy dyspozycji z surowicy wynosiły odpowiednio 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ i 5 godzin. Podawanie produktu <i>Betaferon</i>[®] co drugi dzień nie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy. W czasie leczenia nie zmieniają się również właściwości farmakokinetyczne leku. Całkowita biodostępność interferonu beta-1b po podaniu podskórnym wynosiła około 50%.</p> <p><i>Betaferon</i>[®] jest wskazany w leczeniu:</p>
Wskazanie	<p>pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;</p> <p>pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;</p> <p>pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Zalecana dawka produktu <i>Betaferon</i>[®] to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p>

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt *Betaferon*[®] w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu *Betaferon* u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu *Betaferon*. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. W celu stopniowego ustalania dawki w okresie rozpoczynania leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami.

Schemat zwiększania dawki*

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

*okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem *Betaferon*[®] dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat.

Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub, mimo stosowania produktu *Betaferon*[®], pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy prze-rwać leczenie produktem *Betaferon*[®].

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia podskórnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem.

Przeciwwskazania

- Rozpoczęcie leczenia w ciąży.
- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi
- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego

Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

W czasie stosowania produktu *Betaferon*[®] rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.

Zaburzenia układu nerwowego

Betaferon[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem *Betaferon*[®] powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem *Betaferon*[®] i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. *Betaferon*[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę opornej na leczenie. Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Badania laboratoryjne

Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych. Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem *Betaferon*[®] i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, AlAT i γ -GT). Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem *Betaferon*[®]. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem *Betaferon*[®] rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksyczno-

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

ścią lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu). Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu *Betaferon*[®] w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosiczkowych (ang. *collapsing FSGS*), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem *Betaferon*[®].

Zaburzenia serca

Betaferon[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem *Betaferon*[®]. Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu *Betaferon*[®] na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem *Betaferon*[®] u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca. Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu *Betaferon* zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy* - TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu *Betaferon*[®].

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu *Betaferon*[®] i podjąć odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się *Betaferon*[®], obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu *Betaferon*. Jeżeli powstaną zmiany wieloogniskowe, *Betaferon*[®] należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem *Betaferon*[®], jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem *Betaferon*[®]. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien: stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku, zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu.

Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych. Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi *Betaferon*[®]. W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał. W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem *Betaferon*[®]; w tej grupie u 60% (53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. *clinically definite multiple sclerosis*-CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej. W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że *Betaferon*[®] reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach *in vivo* i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem *Betaferon*[®]. Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta niż tylko na podstawie aktywności neutralizacyjnej.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

11.9.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Betaferon*[®] (interferon beta-1b) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

11.10 Opis komparatora – *Plegridy*[®] (peginterferon beta-1a)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 16 listopada 2017 (*ChPL Plegridy 2017*).

Tabela 47. Opis komparatora - *Plegridy*[®] (peginterferonu beta-1a).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	BIOGEN IDEC LIMITED Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/934/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	16 listopada 2017r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony
Kod ATC		L03AB13
Dostępne preparaty		<i>Plegridy</i> 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. <i>Plegridy</i> 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Produkt <i>Plegridy</i> [®] to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.
		Mechanizm działania

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt *Plegridy*[®] wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt *Plegridy*[®] może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie upregulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie „down-regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu *Plegridy*[®] w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt *Plegridy*[®] to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksy-polietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej. Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu *Plegridy*[®] są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki. Odpowiedzi farmakodynamiczne oceniano przez pomiar indukcji genów odpowiadających na interferon, w tym genów kodujących syntetazę 2',5'-oligoadenylową (2',5'-OAS), białko związane z opornością na myksowirusy (MxA) oraz kilka chemokin i cytokin, jak również neopterynę (D-erytro-1, 2, 3-trihydroksypropylopteryna), będącą produktem enzymu indukowanego przez interferon, GTP-cyklohydrolazy I. Indukcja genów u zdrowych ochotników była większa, jeśli chodzi o szczytowe stężenie w osoczu i ekspozycję (powierzchnia pod krzywą) w przypadku produktu *Plegridy*[®] niż w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo), gdy podawano je w tej samej dawce zależnej od aktywności (6 mln j.m.). Odpowiedź utrzymywała się i była dłuższa po podaniu produktu *Plegridy*[®], a zwiększoną odpowiedź wykrywano do 15 dni, podczas gdy w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a do 4 dni. Zwiększone stężenie neopteryny stwierdzano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących produkt *Plegridy*[®], z utrzymującym się i przedłużonym wzrostem przez 10 dni w porównaniu z 5 dniami w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie neopteryny powracało do poziomu wyjściowego po dwutygodniowej przerwie w dawkowaniu.

Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} (\pm SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie. Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC 168h) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną

<p style="text-align: center;">Wskazanie</p> <p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>(±SE) wynosiła 481 ± 105 l.</p> <p>Metabolizm i eliminacja</p> <p>Uważa się, że główną drogą eliminacji produktu <i>Plegridy</i>[®] jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości <i>in vivo</i> niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania (t_{1/2}) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym t_{1/2} (±SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił 4,1 ± 0,4 l/h.</p> <p><u>Populacje specjalne</u></p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i C_{max} (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do <50 ml/min/1,73m²) i ciężkim (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca <30 ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca >80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i C_{max} co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Doświadczenie kliniczne u pacjentów powyżej 65. roku życia jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65. roku życia) nie stwierdzono wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.</p> <p>Płeć</p> <p>W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.</p> <p>Rasa</p> <p>W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.</p> <p>Produkt <i>Plegridy</i>[®] jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Wykazano, że produkt <i>Plegridy</i>[®] jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu <i>Plegridy</i>[®] wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności produktu <i>Plegridy</i>[®] stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zalecana dawka produktu *Plegridy*[®] wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni). Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia

Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce
1.	Dzień 0	63	Pomarańczowy
2.	Dzień 14.	94	Niebieski
3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Szary

* co 2 tygodnie (14 dni).

Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem.

W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.

Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.

Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek produktu *Plegridy*[®] w odstępie krótszym niż 7 dni.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu *Plegridy*[®] u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu *Plegridy*[®] nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Przeciwwskazania

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu *Plegridy*[®] w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt *Plegridy*[®] przeznaczony jest do podawania podskórnego. Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo. Każda ampułko-strzykawka produktu *Plegridy*[®] dostarczana jest z przymocowaną igłą. Ampułko-strzykawki przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt *Plegridy*[®] przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu *Plegridy*[®]. Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny.

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą

Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży

Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i w rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem *Plegridy*[®] obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.

Depresja

Produkt *Plegridy*[®] należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi. W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem *Plegridy*[®].

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem *Plegridy*[®]. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

pływu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem *Plegridy*[®] w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy należy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od stopnia rozległości zmian.

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem *Plegridy*[®] obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włośniczkowych (*collapsing FSGS*), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocznica czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu *Plegridy*[®].

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt *Plegridy*[®] pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy* TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezwzględne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu *Plegridy*[®].

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem *Plegridy*[®], a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku

mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek. Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt *Plegridy*® należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt *Plegridy*® (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt *Plegridy*® w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiarowość należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi *Plegridy*®. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności. U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu *Plegridy*® pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.

Zawartość sodu

Każda strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) jonów sodu i dlatego uznaje się, że produkt jest zasadniczo wolny od sodu.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.10.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produktu leczniczy *Plegridy*[®] (peginterferon beta-1a) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego” (MZ 26/04/2018).

11.11 Opis komparatora –*Extavia*[®] (interferon beta-1b)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 stycznia 2016r. (*ChPL Extavia 2016*).

Tabela 48. Opis komparatora - *Extavia*[®] (interferon beta-1b).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/454/008-014
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 Maja 2008 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 Maja 2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 stycznia 2016r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunostymulujące, interferony
	Kod ATC	L03AB08
	Dostępne preparaty	<i>Extavia</i> [®] 250 mikrogramów/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. Mechanizm działania Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
Wskazanie		<p>interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Stężenie produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] w surowicy oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie testów biologicznych, które nie były w pełni swoiste. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy wystąpiło po 1- 8 godzinach, osiągając wartość około 40 j.m./ml. Na podstawie różnych badań, średnia wartość klirensu i okresu półtrwania fazy dyspozycji z surowicy wynosiły odpowiednio 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ i 5 godzin. Podawanie produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] co drugi dzień nie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy. W czasie leczenia nie zmieniają się również właściwości farmakokinetyczne leku. Całkowita biodostępność interferonu beta-1b po podaniu podskórnym wynosiła około 50%.</p> <p>Produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] wskazany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego, • pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, • pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. <p>Dawkowanie</p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku 12-17 lat</i></p> <p>Zalecaną dawką produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnym co drugi dzień. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnym co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. Tabela poniżej przedstawia schemat zwiększania</p>
	Dawkowanie i sposób podawania	

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania	
	dawki.		
	Dzień leczenia	Dawka	Objętość
	1, 3, 5	62,5 mikrogramów	0,25ml
	7, 9, 11	125 mikrogramów	0,5 ml
	13, 15, 17	187,5 mikrogramów	0,75 ml
	≥19	250 mikrogramów	1,0 ml
<p>Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego.</p> <p>Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez okres pierwszych 2 lat. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane skuteczność została wykazana w okresie trzech lat. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> - EDSS) lub, mimo stosowania produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®], pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia hormonem adrenokortykotropowym (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> - ACTH) lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®].</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat otrzymujących produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®].</p> <p>Sposób podawania</p>			

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

<p>Zagadnienia rejestrowane</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Zrekonstituowany roztwór należy podawać podskórnie co drugi dzień. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • rozpoczęcie leczenia u pacjentki w ciąży • pacjenci z ciężką depresją i/lub myślami samobójczymi • pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego</i></p> <p>Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammadatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włócniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.</p> <p><i>Zaburzenia żołądka i jelit</i></p> <p>W czasie stosowania produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] obserwowano przypadki zapalenia trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem triglicerydów we krwi.</p> <p><i>Zaburzenia układu nerwowego</i></p> <p>Produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. Produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, a w szczególności u pacjentów z niedostateczną kontrolą napadów mimo leczenia przeciwdrgawkowego. Produkt leczniczy zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).</p> <p><i>Badania laboratoryjne</i></p> <p>Zaleca się przeprowadzać regularne testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych. Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych,</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>MAVENCLAD[®] (kładrybina w tabletkach)</p> <p>w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby</p>

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania</p>
		<p>zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. aminotransferaza glutaminowoszczawiooocetowa w surowicy (AspAT), aminotransferaza glutaminowo-pirogronowa w surowicy (AlAT) i gamma-glutamylotransferaza). Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią lub leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.</p> <p><i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i></p> <p>Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®]. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] donoszono o przypadkach ciężkiego uszkodzenia wątroby, włączając w to niewydolność wątroby. Najcięższe zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych produktów leczniczych lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu). Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] w razie znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych, można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.</p> <p><i>Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)</i></p> <p>Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu <i>Extavia</i>[®].</p> <p><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i></p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania</p>
		<p>Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.</p> <p><i>Zespół nerczycowy</i></p> <p>Podczas leczenia produktami zawierającym interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem <i>Extavia</i>[®].</p> <p><i>Zaburzenia serca</i></p> <p>Produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®]. Choć bezpośrednie działania toksyczne produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o czasowym pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®] u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca. Opisywano przypadki kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i></p> <p>Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (ciężkie reakcje, takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®] i podjąć odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów, u których stosuje się produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®], obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu leczniczego <i>Extavia</i>[®]. Jeżeli powstaną zmiany wielogniskowe, produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie</p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania</p>
	<p>produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®], jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®]. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku, • zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu. <p>Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje w miejscu podania i martwica występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych. Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych próbki surowicy pobierano co 3 miesiące, w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu <i>Extavia</i>[®]. W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być bardziej wyraźny u pacjentów z większym mianem przeciwciał. W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane, aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów otrzymujących natychmiastowe leczenie produktem <i>Extavia</i>[®]; z tej grupy 60% (53) powróciło do stanu negatywnego na podstawie ostatniej oceny uzyskanej w ciągu 5 lat. W tym czasie rozwój aktywności neutralizacyjnej wiązał się ze znaczącym zwiększeniem nowych aktywnych zmian ogniskowych oraz objętości ognisk T2 obrazowanych w rezonansie magnetycznym. Nie wydaje się to jednak związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej [określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (CDMS, ang. <i>clinically definite multiple sclerosis</i>), czasem do wystąpienia potwierdzonej progresji w skali EDSS oraz aktywnością rzutową choroby]. Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej. W badaniach w warunkach in vitro wykazano, że produkt leczniczy <i>Extavia</i>[®] reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach in vivo i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonywujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem leczniczym <i>Extavia</i>[®]. Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o kliniczny obraz choroby niż o stan aktywności neutralizacyjnej.</p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p><i>Substancje pomocnicze</i> Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p><i>Osoby wrażliwe na lateks</i> Zdejmowana nakładka na końcówkę ampułkostrzykawki zawiera pochodną lateksu naturalnego. Chociaż w nakładce lateks naturalny nie jest wykrywany, nie badano bezpieczeństwa stosowania ampułkostrzykawki <i>Extavia</i>[®] u osób wrażliwych na lateks i dlatego nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia u nich reakcji nadwrażliwości.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p>

11.11.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Extavia*[®] (interferon beta-1b) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

11.12 Opis komparatora – *Rebif*[®] (interferon beta-1a)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 6 lutego 2018 (*ChPL Rebif 2018*).

Tabela 49. Opis komparatora - *Rebif*[®] (interferon beta-1a).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/98/063/001 EU/1/98/063/002 EU/1/98/063/003 EU/1/98/063/020
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 lutego 2018r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Interferony
	Kod ATC	L03 AB07
	Dostępne preparaty	<i>Rebif</i> [®] 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. <i>Rebif</i> [®] (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenny ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne. Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu <i>Rebif</i> [®] wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania</p>
	<p>oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji. U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu. Dokładny mechanizm działania produktu <i>Rebif</i>[®] w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.</p> <p><i>Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane</i></p> <p>Przeprowadzono jedno 2-letnie kontrolowane badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu NMR, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe. Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt <i>Rebif</i>[®] 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt <i>Rebif</i>[®] 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. w razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu <i>Rebif</i>[®] 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu <i>Rebif</i>[®] ekspozycja na interferon beta jest równoważna.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu <i>Rebif</i>[®] w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z</p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania
Wskazanie		<p>akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.</p> <p><i>Metabolizm</i></p> <p>Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.</p> <p>Produkt <i>Rebif</i>[®] 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</p> <p>Produkt <i>Rebif</i>[®] dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty <i>Rebif</i>[®] 8,8 mikrograma i <i>Rebif</i>[®] 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie produktu <i>Rebif</i>[®] to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek. Na początku leczenia produktem <i>Rebif</i>[®] należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy <i>Rebif</i>[®] odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. w ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu <i>Rebif</i>[®], uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu <i>Rebif</i>[®] 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego <i>Rebif</i>[®] u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego <i>Rebif</i>[®] nie należy stosować w tej grupie wiekowej.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt <i>Rebif</i>[®] jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu <i>Rebif</i>[®] zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. Nie wiadomo obecnie, jak długo należy leczyć pacjentów. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu <i>Rebif</i>[®] w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po roz-</p>
Dawkowanie i sposób podawania		

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Przeciwwskazania	<p>poczęciu leczenia produktem <i>Rebif</i>[®], a decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży • Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze <p>Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego. Objawy te są zwykle najwyraźniejsze na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.</p> <p>Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>, TMA)</p> <p>Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. w razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu <i>Rebif</i>[®].</p> <p>Depresja i myśli samobójcze</p> <p>Należy zachować ostrożność w wypadku przepisywania produktu <i>Rebif</i>[®] pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem <i>Rebif</i>[®] należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem <i>Rebif</i>[®] i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem <i>Rebif</i>[®].</p> <p>Zaburzenia drgawkowe</p>

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania
	<p>Należy zachować ostrożność w wypadku przepisywania produktu <i>Rebif</i>[®] pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie.</p> <p>Choroba serca</p> <p>Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.</p> <p>Martwica w miejscu wstrzyknięcia</p> <p>U pacjentów stosujących <i>Rebif</i>[®] opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia. w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia, • zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce. <p>Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu <i>Rebif</i>[®]. w razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem <i>Rebif</i>[®] aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>W badaniach klinicznych z produktem <i>Rebif</i>[®] często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu <i>Rebif</i>[®], a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. u pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT (>2,5 x GGN), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem <i>Rebif</i>[®]. Leczenie produktem <i>Rebif</i>[®] należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby. <i>Rebif</i>[®], podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie</p>

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania</p>
	<p>zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p> <p><i>Zespół nerczycowy</i></p> <p>Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczki (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem <i>Rebif</i>[®].</p> <p>Zmiany wyników badań laboratoryjnych</p> <p>Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.</p> <p>Zaburzenia czynności tarczycy</p> <p>U pacjentów stosujących produkt <i>Rebif</i>[®] mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu.</p> <p>Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego</p> <p>Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.</p> <p>Przeciwciała neutralizujące</p> <p>W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem <i>Rebif</i>[®] 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał</p>

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Merck Serono Europe Limited 56, Marsh Wall London E14 9TP Wielka Brytania</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do zmian klinicznych i zmian w NMR (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo reaguje na leczenie produktem <i>Rebif</i>[®] i ma przeciwciała neutralizujące, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku kontynuowania leczenia produktem <i>Rebif</i>[®]. Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.</p> <p>Inne postacie stwardnienia rozsianego</p> <p>Dostępna jest znikoma liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie leczonych ambulatoryjnie. Produkt <i>Rebif</i>[®] nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.</p> <p>Alkohol benzylowy</p> <p>Produkt leczniczy zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę. Nie podawać wcześniakom ani noworodkom. Lek może powodować zatrucia i reakcje anafilaktoidalne u niemowląt i dzieci do 3 roku życia.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z tą chorobą.</p>

11.12.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy *Rebif*[®] (interferon beta-1a) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (MZ 26/04/2018).

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.13 Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego

Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego (MZ 26/04/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (B.29)								
<i>Alemtuzumabum</i>	Lemtrada, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 12 mg	1160.0, Alemtuzumab	32270,40	33883,92	33883,92	B.29.	0	bezpłatny
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1145.0, Fumaran dimetylu	1216,08	1276,88	1276,88	B.29.	0	bezpłatny
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	1145.0, Fumaran dimetylu	4867,56	5110,94	5110,94	B.29.	0	bezpłatny
<i>Glatirameri acetat</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	3780,00	3969,00	2976,75	B.29.	0	bezpłatny
<i>Glatirameri acetat</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	3510,00	3685,50	2551,50	B.29.	0	bezpłatny
<i>Glatirameri acetat</i>	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	2835,00	2976,75	2976,75	B.29.	0	bezpłatny
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	B.29.	0	bezpłatny
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30	1024.41, Interferonum beta	3402,00	3572,10	3572,10	B.29.	0	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	µg/0,5 ml	1a a 30 mcg						
<i>Interferonum beta-1a</i>	<i>Rebif</i> ® 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	B.29.	0	bezpłatny
<i>Interferonum beta-1a</i>	<i>Rebif</i> ® 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	B.29.	0	bezpłatny
<i>Interferonum beta-1b</i>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	1024.5, Interferonum beta 1b	2980,80	3129,84	3129,84	B.29.	0	bezpłatny
<i>Interferonum beta-1b</i>	<i>Extavia</i> ®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	1024.5, Interferonum beta 1b	2862,00	3005,10	3005,10	B.29.	0	bezpłatny
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	3750,71	B.29.	0	bezpłatny
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	3750,71	B.29.	0	bezpłatny
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	2355,45	B.29.	0	bezpłatny
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	2355,45	B.29.	0	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Teriflunomidum</i>	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	1159.0, Teryflunomid	3160,32	3318,34	3318,34	B.29.	0	bezpłatny
Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.46								
<i>Fingolimodum</i>	<i>Gilenya</i> ®, kaps. twarde, 0,5 mg	1105.0, Fingolimod	6789,42	7128,89	7128,89	B.46.	0	bezpłatny
<i>Natalizumabum</i>	Tysabri, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1116.0, Natalizumab	6367,68	6686,06	6686,06	B.46.	0	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

11.14 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 51. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” B.29 (MZ 26/04/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mie- 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych, z zastrzeżeniem pkt 2 poniżej dawkowanie octanu glatirameru, dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> funkcje nerek, funkcje wątroby, funkcje tarczycy; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. test ciążyowy u pacjentek w wieku rozrodczym; ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV (dotyczy terapii alemtuzumabem); konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc (dotyczy terapii alemtuzumabem);

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>sięcy przed kwalifikacją;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki;</p> <p>5) kobiety ciężarne włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Leczenie fumaranem dimetylu:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald(2010),</p>		<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>2.0. Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące.</p> <p>2.1. Monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru:</p> <p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące, • następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące, <p>b) u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc, • następnie co 3 miesiące; <p>1) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>2) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu:</p> <p>1) badania biochemiczne oceniające:</p> <p>a) funkcje nerek i wątroby - po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald</p>		<p>wskazań klinicznych,</p> <p>b) morfologię krwi z rozmazem- co 3 miesiące leczenia</p> <p>U pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej 500/ μl przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć bilans korzyści i ryzyka w tym wzięć pod uwagę przerwanie leczenia.</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p>
		<p>2.3. Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,</p> <p>b) następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p> <p>2.4. Monitorowanie leczenia teryflunomidem:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p>1.5. Leczenie teryflunomidem:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald</p>		<p>miesiące,</p> <p>b) następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii, ciśnienia tętniczego krwi i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące;</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu - po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.5. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem:</p> <p>1) co miesiąc:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy,</p> <p>c) badanie ogólne moczu,</p> <p>2) co 3 miesiące oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH);</p> <p>3) przed drugim podaniem leku:</p> <p>a) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy</p> <p>b) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV,</p> <p>c) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.</p> <p>4) Zalecane wykonania RM minimum co 12 miesięcy</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(2010); łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;</p> <p>6) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <p>1) wiek od 18 roku życia;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem;</p> <p>3) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>4) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>5) liczba i ciężkość rzutów: - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),</p> <p>6) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe</p>		<p>Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

- 7) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;
- 8) Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.6. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.

1.7. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

1.8. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w punktach 1.1 – 1.5 oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach 2.1-2.5.

2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

2.1. Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy);
- 4) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 5) depresja nie poddająca się leczeniu;
- 6) próby samobójcze;
- 7) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego;
- 8) leukopenia poniżej 3000/ μ l;
- 9) istotna klinicznie niedokrwistość;
- 10) ciąża;
- 11) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2. Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Produktu Leczniczego.

2.3. Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) ciąża;
- 4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.4. Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta - 1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon;
- 2) rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży;
- 3) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze;
- 4) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.

2.5. Przeciwwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- 3) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;
- 4) ciężkie niedobory odporności;
- 5) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:
 - hematokryt < 24 % lub
 - całkowita liczba białych krwinek < 4 000 / μ l lub
 - całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 / μ l lub
 - liczba płytek krwi < 150 000 / μ l;
 - ciężkie, czynne zakażenia;
 - ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;
 - ciężka hipoproteinemia.

2.6. Przeciwwskazaniem do stosowania alemtuzumabu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 2) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 3) ciąża;
- 4) wiremia HBV, HCV;
- 5) czynna gruźlica;
- 5) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 6) nowotwór złośliwy.

3. Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozlanego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:

- 1) czas trwania choroby:
 - a) od 0 do 3 lat - 6 pkt.,
 - b) od 3 do 6 lat - 4 pkt.,
 - c) powyżej 6 lat - 2 pkt.;
- 2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
 - a) 3 i więcej - 5 pkt.,
 - b) od 1 do 2 - 4 pkt.,
 - c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt.,
 - d) brak rzutów - 1 pkt;
- 3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):
 - a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt.,
 - b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt.,
 - c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

4. Kryteria wyłączenia:

4.1. Leczenie interferonem beta:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża;
- 5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);
- 6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 7) istotne klinicznie zmiany skórne;
- 8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:
 - a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,
 - b) leukopenia poniżej 3000/ μ l,
 - c) limfopenia poniżej 500/ μ l,
 - d) trombocytopenia poniżej 75000/ μ l
 - potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;
- 9) depresja niepoddająca się leczeniu;
- 10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

nego;

- 11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2. Leczenie octanem glatirameru:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) istotne klinicznie zmiany skórne;
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.3. Leczenie fumaranem dimetylu:

- 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża.
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:

- 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża
- 5) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze
- 6) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

4.5. Leczenie teryflunomidem:

- 1) nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) podejrzenie uszkodzenia wątroby - należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);
- 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- 6) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>7) ciężkie niedobory odporności;</p> <p>8) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:</p> <p>a) hematokryt < 24 % lub</p> <p>b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 /μl lub</p> <p>c) całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 /μl lub</p> <p>d) liczba płytek krwi < 150 000 /μl;</p> <p>9) ciężkie, czynne zakażenia;</p> <p>10) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;</p> <p>11) ciężka hipoproteinemia.</p>		
<p>4.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <p>1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) nieprzestrzeganie zasad leczenia;</p> <p>3) brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</p> <p>4) czynna choroba tarczycy, chyba, że potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia usprawiedliwiają ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy;</p> <p>5) nietolerancja alemtuzumabu (ciężkie reakcje związane z infuzją, reakcje anafilaktyczne);</p> <p>6) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki z zastosowanego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

dla płodu;

- 7) zakażenie w trakcie terapii ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 8) wiremia HBV, HCV;
- 9) klinicznie istotna choroba autoimmunizacyjna inna niż SM;
- 10) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 11) nowotwór złośliwy.

5. Określenie czasu leczenia w programie:

5.1. Określenie czasu leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem.

Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.)

oraz

- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

5.2. Określenie czasu leczenia w programie alemtuzumabem.

Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 kursów leczenia oraz 48-miesięczny okres obserwacji od podania drugiej dawki leku.

5.3. Kryteria kontynuacji leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem:

- 1) terapia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;
- 2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnęta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;
- 3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.

Tabela 52. Program lekowy "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)" B.46 (MZ 26/04/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu:</p> <p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1.1, 1.2 i 1.3 albo 1.1, 1.2 i 1.4:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumanem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p>	<p>1. Fingolimod</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: chlorowodorek fingolimodu</p> <p>Postać farmaceutyczna, dawka: kapsułka twarda 0.5 mg.</p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0.5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>2. Natalizumab</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: natalizumab</p> <p>Postać farmaceutyczna, dawka: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg natalizumabu.</p> <p>Zalecane dawkowanie natalizumabu to 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie.</p> <p>Przerwywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem:</p> <p>1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;</p> <p>1.2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>1.3. Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>1.4. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca;</p> <p>1.5. Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka;</p> <p>1.6. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); w razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.7. U kobiet w wieku reprodukcyjnym – test ciąży, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p>

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <ol style="list-style-type: none"> co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu:</p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru od- 		<p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p>2. Inicjacja leczenia:</p> <p>2.1. Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu inicjacji leczenia muszą być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia;</p> <p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku; Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku; Pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta; W razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia na-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>porności,</p> <p>b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,</p> <p>c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</p> <p>2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;</p> <p>3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnomórkowym skóry;</p> <p>4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);</p> <p>5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;</p> <p>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, VZV);</p> <p>8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p>3. Przeciwwskazania względne do stosowania:</p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <p>1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <p>a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przed-</p>		<p>stępnego lub włączenie leczenia farmakologicznego;</p> <p>5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym włączeniem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się o ile jest to możliwe zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.</p> <p>6) Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;</p> <p>7) W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia, obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:</p> <p>a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,</p> <p>b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę, • - wydłużenie odstępu QT >500 milisekund, • - utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia. <p>U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>sionkowo-komorowy wyższego stopnia;</p> <ul style="list-style-type: none"> b) blok zatokowo-przedsionkowy; c) istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub>450 milisekund u mężczyzn); d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń; e) choroba naczyń mózgowych; f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia; g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia; h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; i) ciężki zespół bezdechu sennego; j) obrzęk płamki żółtej. <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka.</p> <ul style="list-style-type: none"> 2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwartymiczne lub zwalniające rytm serca: <ul style="list-style-type: none"> a) leki beta-adrenolityczne; b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna); c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina). 		<p>(bądź internistyczna) celem oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych; 2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia; 3) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku; 4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem; 5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia. <p>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Morfologia krwi z rozmazem; 4.2. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające funkcję nerek i wątroby;
<p>4. Kryteria wyłączenia:</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie</p>		

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rezygnacja pacjenta 2) Ciąża; 3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5; 4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$; 5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy; 6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu; 7) Przejście w postać wtórnie postępującą. <p>5. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>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.</p>		<p>4.3. Badanie ogólne moczu;</p> <p>4.4. Test ciążowy w moczu;</p> <p>4.5. Rezonans magnetyczny bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 60 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0$ T, grubość przekroju ≤ 5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);</p> <p>4.6. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>4.7. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML.</p> <p>Ponadto w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta, • Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab, • Kartę Ostrzegawczą Pacjenta, • formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia, • pacjenci włączenie do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej. <p>5. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji po-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> • 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub • 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> • 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, • 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, 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>jawienia się nowych objawów;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby; 3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych; 4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdych 12-tu miesiącach leczenia; 5) w przypadku podejrzenia PML badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu; 6) Powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. <p>6. Specjalne środki ostrożności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC. 2) Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne). 3) Pacjentów należy uprzedzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy. 4) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie natalizu-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</p> <p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub b) 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt; 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2). <p>7. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu:</p> <p>Do leczenia substancją czynną natalizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7.1. Wiek od 12 roku życia; 7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010) i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. i 7.7. albo pkt. 7.4. i 7.7.; 7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii 		<p>mabu trzeba przerwać na stałe.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anty-JCV może dostarczyć wspierających informacji. 6) Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów. 7) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej. 8) W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); 		<ol style="list-style-type: none"> 9) Po wykluczeniu przez lekarza PML (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem. <p>7. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

7.5. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w Ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi;

7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta;

7.7. Brak stwierdzonej obecności przeciwciał anty-JCV.

Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu:

- 1) Wiek poniżej 12 roku życia;
- 2) Ciąża i karmienie piersią;
- 3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM;
- 4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru;
- 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. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upływie 6-ciu miesięcy od podania ostatniej dawki leku

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

immunosupresyjnego;

- 6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.

9. Kryteria wyłączenia:

- 1) Rezygnacja pacjenta;
- 2) Cięża.
- 3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek;
- 4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML);
 - a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia,
 - b) w przypadku potwierdzenia PML trwale odstawienie leku.
- 5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);
- 6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku;
- 7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);
- 8) Nowotwory złośliwe;
- 9) Inne zakażenia oportunistyczne.

10. Określenie czasu leczenia w programie:

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.

Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak 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. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.

Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą;
- 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
 - a) liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

niż w definicji rzutu umiarkowanego),

- b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
 - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
 - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
- c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

11. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:

Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub
 - 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;
- 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

T2).

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

11.15 Wnioskowany program lekowy

Tabela 53.

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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby



MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

11.16 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Identyfikacja chorych z rozpoznaniem ICD-10 G.35 (ICD-10).	21
Tabela 2. Definicje populacji HRA i HRA+DAT (Giovannoni 2018).	24
Tabela 3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg Posera (Poser 1983).	29
Tabela 4. Kryteria McDonalda (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego (Thompson 2018).	31
Tabela 5. Porównanie cech charakterystycznych zmian w mózgu w stwardnieniu rozsianym (Fazekas 1999, Potemkowski 2008).	33
Tabela 6. Porównanie klasyfikacji postaci SM (Członkowska 2017, Losy 2016, Lublin 2014).	34
Tabela 7. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (Członkowska 2017).	38
Tabela 8. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym (Hassan-Smith 2011).	42
Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wg regionu (WHO 2008).	45
Tabela 10. Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności na SM (WHO 2008).	46
Tabela 11. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wśród krajów europejskich (EMSP 2015).	47
Tabela 12. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość w Polsce.	49
Tabela 13. Podsumowanie kosztów leczenia stwardnienia rozsianego na świecie.	50
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu chorób demielinizacyjnych (A36) w latach 2009-2016 (NFZ 2017) oraz kwota refundacji leków za lata 2016-2017 (DGL 2016, DGL 2017).	51
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G35 (ZUS 2017).	53
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania G35 (ZUS 2017).	53
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych w rozpoznaniu G35 (ZUS 2017).	54
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania G35 (ZUS 2017).	55

Spis Wykresów

Wykres 1. Daty rejestracji poszczególnych leków stosowanych w leczeniu RRMS.	60
Wykres 2. Algorytm postępowania w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (<i>Yamout 2013</i>).	73

Piśmiennictwo

- AAN 2002** Goodin DS., Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the SM Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 58 January (2 of 2) 2002.
Data ostatniego dostępu: 19.12.2017
- AAN 2003** Goodin DS., Arnason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Nevantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61:1332-1338.
- AAN 2010** Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1463-1470.
- AAN 2018** American Academy of Neurology. Practice guidelines: Disease-modifying therapies for adults with Multiple Sclerosis. April 2018
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898>
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ABN 2015** Scolding N, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;0:1-7.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
data ostatniego dostępu: 19.12.2017
- AOTMiT 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia Ministerstwa Zdrowia.
Dostęp on-line pod adresem:
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5089-103-2017-zlc>
- Aymerich 2009** Aymerich M, Guillaumon I, Jovell AJ. Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient Prefer Adherence*. 3, 311-321.
- Barkhof 1997** Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (cz.11): 2059-2069.
- Bartosik-Psujek 2012** Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozсіяnym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (2): 76 – 83.
- Bartosik-Psujek 2014** Bartosik-Sujek H, Członkowska A, Drozdowski W i wsp. Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozсіяnego. Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014; 10(2): 71-82
- Baumstarck 2015** Baumstarck K, Pelletier J, Boucekine M, et al. Predictors of quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Rev Neurol (Paris)*. 171(2): 173-180.
- Bejer 2015** Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozсіяne a stopień niesprawności ruchowej – doniesienia wstępne. *Med. Og Nauk Zdr.* 2015; 21(4): 402-407.
- Berg 2006** Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ* 2006. 7:S75-S85.

- Bergvall 2014** Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ.* 17(10): 696-707
- Blahova Dusankova 2012** Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Mult Scler* 2012; 18(5): 662-668.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i neurochirurgia Polska* 51 (2017) 82-85.
- CADTH 2013** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
- Casado 2006** Casado V, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain) according to disability. *BMC Health Services Research* 2006, 6:143.
- CEM-Cat 2012** Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya. Guia de practica clinica sobre la atención a las personas con esclerosis multiple. AIAQS GPC 01/2012.
- CHMP 2017** Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Mavenclad. Procedure No. EMEA/H/C/004230/000 22 June 2017 EMA/435831/2017
- ChPL Aubagio 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio z dnia 01.06.2018r. 28/05/2018 Aubagio - EMEA/H/C/002514 -R/0016
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Avonex 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex z dnia 04.07.2017r. 21/05/2017 Avonex - EMEA/H/C/000102 -IB/0174
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Betaferon 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon z dnia 07.09.2017r. 28/07/2017 Betaferon - EMEA/H/C/000081 -IA/0116
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Copaxone 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone z grudnia 2016r.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Extavia 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Extavia® 14/12/2015 Extavia® -EMEA/H/C/000933 - IAIN/0079 z dnia 15.01.2016
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Gilenya 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 23/04/2018 Gilenya -EMEA/H/C/002202 -T/0048 z dnia 02.05.2018
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Lemtrada 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 08/12/2017 Lemtrada -EMEA/H/C/003718 - PSUSA/00010055/201703z dnia 08.02.2018r.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL MAVENCLAD® 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego MAVENCLAD® z dnia 05.02.2018r. 07/12/2017 MAVENCLAD® -EMEA/H/C/004230 -IA/0001
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Mitoxantron Accord 2016** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord z dnia 21.10.2016
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Plegridy 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy z dnia 16.11.2017r. 10/11/2017 Plegridy - EMEA/H/C/002827 -PSUSA/00010275/201701

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o duzej aktywnosci choroby

Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.

- ChPL Rebif 2018** Charakterystyka produktu leczniczego *Rebif*[®] 19/12/2017 *Rebif*[®] -EMA/H/C/000136 - IB/0133/G z dnia 06.02.2018
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Tecfide-
ra 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera z dnia 10.01.2018r. 09/11/2017 Tecfidera - EMA/H/C/002601 -II/0042
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- ChPL Tysabri 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 23/02/2017 Tysabri -EMA/H/C/000603 -II/0095 z dnia 31.05.2017
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- CMRO 2018** Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, et al. Sequencing of Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med. Res Opin.* 2018 Mar 27: 1-38.
- Comi 2013** Comi G, Cook SD, Giovannoni G, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol.* 260(4): 1136-1146.
- Comi 2017** Comi G, Radaelli M, Sorensen SP. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017 April 1;389(10076): 1347-1356.
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- DGL 2016** Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2016 r.
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html>
- DGL 2017** Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2017 r.
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
- DGN 2014** Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014.
- ECTRIMS
EAN 2018** Montalban X, Gold R, Thompson J, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018 Feb; 25(2):215-237
- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015 EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- EMA 2017** European Medicines Agency. EMA/435731/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. MAVENCLAD[®].
- EMSE 2017** Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab in Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs*, January 2017, volume 31, Issue 1, pp 33-50.
- EMSP 2015** Multiple Sclerosis in Europe.
Dostęp on line pod adresem:
<http://www.emsp.o.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf>

- Emstsson 2016** Emstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, et al. Cost of illness of multiple sclerosis – a systematic review. PLoS ONE 11(7): e0159129
- EPAR MAVENCLAD® 2017** MAVENCLAD®. 22 June 2017 EMA/435731/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Evans 2012** Evans C, Tam J, Kingwell E. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. Clin Ther. 34 (2): 341-350.
- Fazekas 1999** Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. August (1of1) 1999 Neurology 53.
- Flensner 2013** Flensner G, Landtblom AM, Soderhamm O, et al. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. BMC Public Health. 13, 224.
- Frohman 2011** Frohman TC. Multiple sclerosis for the physician assistant. National Multiple Sclerosis Society. Southwestern Medical Center. March 2011.
- Gilenya 2017 AWA** AOTMiT. „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf, data dostępu 25.05.2018 r.
- Giovannoni 2017** Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2017;14(4):874-887. doi:10.1007/s13311-017-0573-4.
- Giovanonni 2018** Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high Disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. Mult Scler, 2018 Apr 1:1232458518771875
- Gulick 2011** Gulick EE, Namey M, Halper J. Monitoring my multiple sclerosis. International Journal of SM Care 2011;13:137-145.
- GUS 2017** STAN I STRUKTURA LUDNOŚCI, Tablice bilansowe - Stan, ruch naturalny oraz migracje ludności; Stan, ruch naturalny i wędrownikowy ludności w I półroczu 2017 r. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>,
- Hassan-Smith 2011** Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. British Journal of Hospital Medicine, November 2011, Vol 72, No 11.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hillman 2013** Hillman L. Caregiving in multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 24(4): 619-627.
- Hobart 2001** Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29). A new patient-based outcome measure. Brain (2001), 124, 962-973.
- Holliday 2014** Holliday S, Robinson A. Dimethyl Fumarate tolerability and treatment adherence amongst patients with multiple sclerosis enrolled in specialty pharmacy services. Poster presented at the AMCP Annual Meeting and Expo, Tampa, FL 1st-4th April 2014.
- Humańska 2013** Humańska MA, Śnieg P, Rezmerska L i wsp. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozlane. Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne 2013, Tom 2, Numer 5, Strony 188-194.
- ICD-10** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Wydanie 2008. Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r.
Dostęp on-line:

<http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf>

- IQWiG 2018** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A17-62. Cladribine (multiple Sclerose) Version 1.0. 27.02.2018r.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- IZWOZ 2016** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów. Warszawa 2016
- Johansson 2012** Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from France. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 17-22.
- Karampampa 2012** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from five European countries. *Mult Scler.* 18(2 Suppl): 7-15.
- Karampampa 2012a** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from Spain. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 35-39.
- Karampampa 2012b** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from Germany. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 23-27.
- Karampampa 2012c** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from Italy. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 29-34.
- Karampampa 2012d** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in SM study: results from United Kingdom. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 41-45.
- Katsarava 2015** Katsarava Z, Ehlken B, Limmoroth V, et al. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol.* 15, 170.
- Kossowska 2004** Kossowska M. Standaryzacja polskiej wersji kwestionariusza do oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (FAMS). *Psychologia jakości życia*, tom 3, nr 1, s. 61-80.
- Leist 2011** Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*. Volume 34, Number 1, January/February 2011.
- Losy 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (2): 80-95.
- Lublin 2014** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3):278-286.
- Macdonell 2011** Macdonell R. Multiple sclerosis – diagnosis, management and prognosis. *Australian Family Physician* vol. 40 No. 12, December 2011.
- Marrie 2015** Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*.
- MAVENCLAD® EPAR 2017** "MAVENCLAD® EPAR." Accessed October 17, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004230/WC500234564.pdf.

- Menzin 2013** Menzin J, Caon C, Nichols C. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 19(1 Suppl A): S24-S40.
- Morales-Gonzales 2004** Morales-Gonzales JM, Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, et al. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Mult Scler.* 10(1): 47-54.
- MSIF 2013** Atlas of SM 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation 2013.
- MSNT 2016** Multiple Sclerosis News Today. Lymphoma drug, rituximab, highly effective in treating relapsing MS, study from Sweden reports. August 2016
Dostęp on-line pod adresem:
<https://multiplesclerosisnewstoday.com/2016/04/21/lymphoma-drug-rituximab-highly-effective-treating-relapsing-ms-study-sweden-reports/>
- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 26/04/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018. 32)
- MZ B.29** Załącznik B.29. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32)
- MZ B.46** Załącznik B.46. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32)
- Naci 2010** Naci H, Fleurence R, Birt J, et al. The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature. *J Med Econ.* 13(1): 78-89.
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics. Cladribine (MAVENCLAD®).
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/cladribine-MAVENCLAD®/>
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- NFZ 2013/03/15** Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42013ii,5357.html>, data dostępu 25.05.2018 r.
- NFZ 2014/03/20** Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52014ii,6041.html>, data dostępu 25.05.2018 r.
- NFZ 2015/03/17** Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html>, data dostępu 25.05.2018 r.

- NFZ 2016/03/11** UCHWAŁA Nr 7/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html>, data dostępu 25.05.2018 r.
- NFZ 2017/03/14** UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>, data dostępu 25.05.2018 r.
- NFZ 2018/03/08** UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>; data dostępu 25.05.2018 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
data ostatniego dostępu: 19.12.2017
- NFZ 2017/03/14** UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>,
- NHSCB 2014** National Health Service Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS). May 2014.
- NICE 2007** National Institute for Health and Care Excellence. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 22 August 2007.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Fingolimod for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 25 April 2012.
- NICE 2012a** National Institute for Health and Care Excellence. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. Clinical Guideline. Published: 8 august 2012.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 28 May 2014.
- NICE 2014a** National Institute for Health and Care Excellence. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 22 January 2014.
- NICE 2014b** National Institute for Health and Care Excellence. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 27 August 2014.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. October 2017.
- NICE 2017a** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Committee Papers. 2017.
- NICE 2017b** National Institute for Health and Care Excellence. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. 26 April 2017.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Bet interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. 2018.
- NICE 2018a** National Institute for Health and Care Excellence. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis. Dostęp on-line pod adresem:

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10152>

Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.

- Ocrevus 2017** European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Ocrevus (ocrelizumab) EMA/807544/2017, EMEA/H/C/004043
- Orlewska 2005** Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European Journal of Neurology* 2005, 12: 31-39.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. The effect of disease, functional status and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 10(1): 54-60.
- Palmer 2013** Palmer AJ, Colman S, O'Leary B, et al. The economic impact of multiple sclerosis in Australia in 2010. *Multiple Sclerosis Journal* 19(12) 1640-1646, 2013.
- Parkin 2000** Parkin D, Jacoby A, McNamee P, et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 68 (2): 144-149
- Paty 1988** Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis (MS): a prospective study of comparison with clinical evaluation evoked potential, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
- PBAC 2017** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document – November 2017 PBAC Meeting. Cladribine, tablet 10 mg, MAVENCLAD®, Merck.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- Polman 2011** Polman CH, Reingold SC., Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Poser 1983** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* Vol 13 No 3 March 1983.
- Potemkowski 2008** Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A.
- Potemkowski 2009** Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol* 2009, 9 (2), p. 91-97.
- Potemkowski 2015** Potemkowski A. Oczekiwania i potrzeby chorych w zakresie leczenia stwardnienia rozsianego a wyniki badania BENEFIT 11. *Aktualn Neurol* 2015, 15 (3), p. 119-123.
- Scolding 2015** Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 15(4): 273-279.
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 2017, Vol. 23(2S) 130-142.
- Sicotte 2012** Sicotte NL. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie Tom 7 Nr 5* 2012.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. Cladribine 10 mg tablet (MAVENCLAD®) SMC No 1300/18. 12 January 2018.
Data ostatniego dostępu: 05.06.2018r.
- Stanton 2015** Stanton R, Zimmerman MMP. Reviewing the unmet needs of patients with multiple sclerosis. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(6):426-431.
- Thompson 2018** Thompson AJ, Canwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17:162-73.
- Tintore 2000** Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.

AJNR Am. J. Neuroradiol. 2000; 21: 702-706.

- Vickrey 1995** Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument.
Dostęp on-line pod adresem:
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54))
- Walczak 2008** Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności – znaczenie praktyczne. Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, supl. A.
- Ware 1998** Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. J Clin Epidemiol Vol. 51, No. 11, pp. 903-912, 1998.
- WEI 2018** Warsaw Enterprise Institute. Dostęp do leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce z perspektywy interesariuszy systemowych. Raport Fundacji Watch Health Care oraz Fundacji Warsaw Enterprise Institute pt. Stwardnienie rozsiane w Polsce z perspektywy interesariuszy systemowych Warszawa, 2018.
- WHO 2008** Atlas. Multiple sclerosis resources in the world 2008. WHO.
- Wiendl 2017** Wiendl H. Cladribine – an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. Nature Reviews Neurology. Volume 13, september 2017, 1.
- Yamout 2013** Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. CMRO Vol 29, No. 6, 2013, 611-621.
- Zawada 2012** Zawada M. Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozsianym (SM). Postępy Hig Med. Dosw (online), 2012; 66: 758-770
- Zinbryta 2018** European Medicines Agency. EMA review of Zinbryta confirms medicine's risks outweigh its benefits.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002955.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
Data ostatniego dostępu: 24.05.2018
- Ziółkiewicz 2011** Ziółkiewicz J, Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. Neuroskop 2011, nr 13.
- ZUS 2017** Opracowanie na podstawie danych dostępnych na Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
Dostępne on-line pod adresem : <http://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 19.12.2017