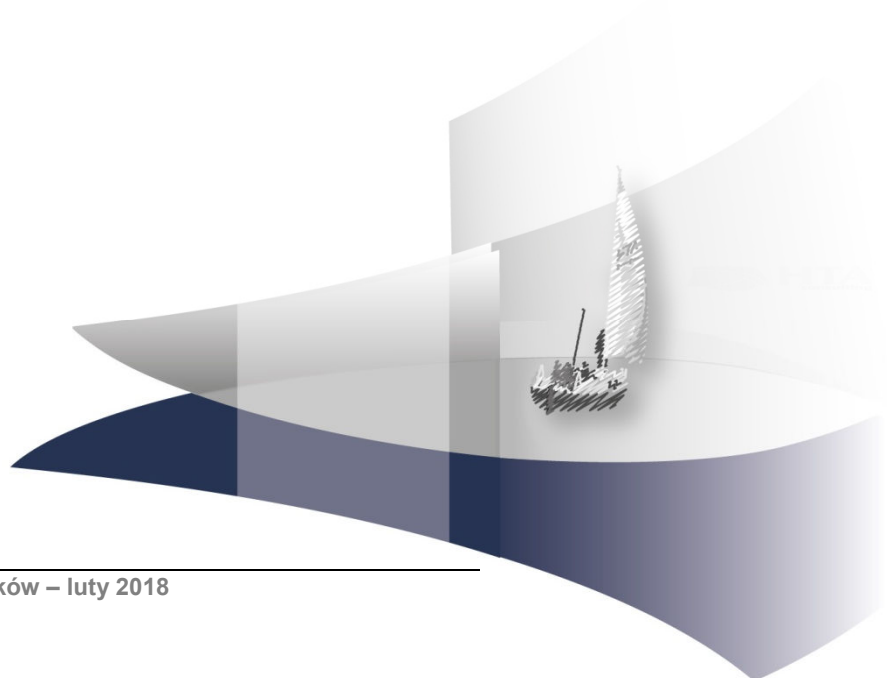


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) W LECZENIU RZUTOWO-
REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO
NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja.....	12
2.2. Epidemiologia.....	13
2.2.1. Dane światowe.....	13
2.2.2. Dane polskie	17
2.2.3. Liczebność populacji docelowej	19
2.3. Etiologia.....	19
2.4. Patogeneza	21
2.5. Obraz kliniczny.....	22
2.6. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	22
2.7. Leczenie	26
2.8. Rokowanie.....	28
3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ	30
3.1. Wytyczne polskie	31
3.2. Wytyczne zagraniczne	32
3.3. Podsumowanie.....	36
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	39
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce oraz ocena dostępności leczenia	39
4.2. Rekomendacje finansowe	42
4.3. Zapisy proponowanego programu lekowego	43
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE.....	46
5.1. Dane NFZ i eksperta klinicznego odnośnie realizacji programów lekowych Fingolimod / Natalizumab	46
5.2. Dane pochodzące z Rejestru Chorych z Stwardnieniem Rozсіяnym (RejSM)	48
5.3. Podsumowanie.....	49
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	50

6.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej.....	50
6.2. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	50
6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	51
6.4. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej.....	56
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	57
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	60
8.1. Alemtuzumab	60
8.2. Fingolimod.....	61
8.3. Natalizumab	63
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	65
9.1. Populacja docelowa	65
9.2. Interwencja	65
9.3. Komparatory.....	66
9.4. Punkty końcowe	67
9.5. Metodyka badań.....	67
10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	68
10.1. Analiza kliniczna.....	68
10.2. Analiza ekonomiczna	68
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	69
10.4. Podsumowanie.....	70
11. BIBLIOGRAFIA	72
12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	76
12.1. Spis tabel.....	76
12.2. Spis rysunków	76
12.3. Spis wykresów	77

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	A amerykańska Akademia Neurologii (<i>American Academy of Neurology</i>)
ABN	Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (<i>Association of British Neurologists</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
ALEM	Alemtuzumab
ARR	Roczna częstość rzutów (<i>Annualized relapse rate</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDI-3	Utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 mies. (<i>Confirmed disease improvement for 3 months</i>)
CDI-6	Utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 6 mies. (<i>Confirmed disease improvement for 6 months</i>)
CDP-3	Utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 mies. (<i>Confirmed disease progression for 3 months</i>)
CDP-6	Utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 6 mies. (<i>Confirmed disease progression for 6 months</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Klinicznie izolowany zespół (<i>Clinically isolated syndrome</i>)
DAC	Daklizumab
DMF	Fumaran dimetylu
DMT	Terapia modyfikująca przebieg choroby (<i>Disease modifying therapy</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EMSP	Europejska Platforma Stwardnienia Rozlanego (<i>European Multiple Sclerosis Platform</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FNG	Fingolimod
GA	Octan glatirameru (<i>Glatiramer acetate</i>)
GD+	Zmiana chorobowa ulegająca wzmocnieniu gadolinem
GKS	Glikokortykosteroidy
H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to head</i>)
HAD	Wysoka aktywność stwardnienia rozlanego pomimo leczenia (<i>High disease activity despite therapy</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNβ	Interferon β
Ig	Immunoglobuliny
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozlane (<i>Multiple sclerosis</i>)
MSFC	Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozlanym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MSIF	Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozlanego (<i>Multiple Sclerosis Interantional Federation</i>)
MXN	Mitoksantron

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NEDA	Brak aktywności (MRI i klinicznej) choroby (<i>No evidence of disease activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Brytyjska agencja HTA (<i>National Health Service</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NMSS	Amerykańskie Stowarzyszenie Stwardnienia Rozlanego (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)
OCR	Okrelizumab
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pc	Powierzchnia ciała
PegIFNβ	Pegylowany interferon β
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PrL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (<i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (<i>Primary progressing multiple sclerosis</i>)
PRMS	Postępująco-rzutowa postać stwardnienia rozlanego (<i>Progressing-relapsing multiple sclerosis</i>)

PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSР	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RejSM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RES	Szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly evolving severe multiple sclerosis</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary progressing multiple sclerosis</i>)
TFN	Teryflunomid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie alemtuzumabu (Lemtrada®) stosowanego w populacji zdefiniowanej w ramach proponowanego programu lekowego w następującym brzmieniu:

- wiek od 18 roku życia;
- rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010),
- pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:
 - 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 liczby układów funkcjonalnych) lub
 - 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
 - b. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

W dalszej części analizy dla uproszczenia powyżej zdefiniowana populacja będzie nazywana populacją po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (populacja docelowa).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania alemtuzumabu przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. przedstawienie kosztów terapii alemtuzumabem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać alemtuzumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,

8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie alemtuzumabu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

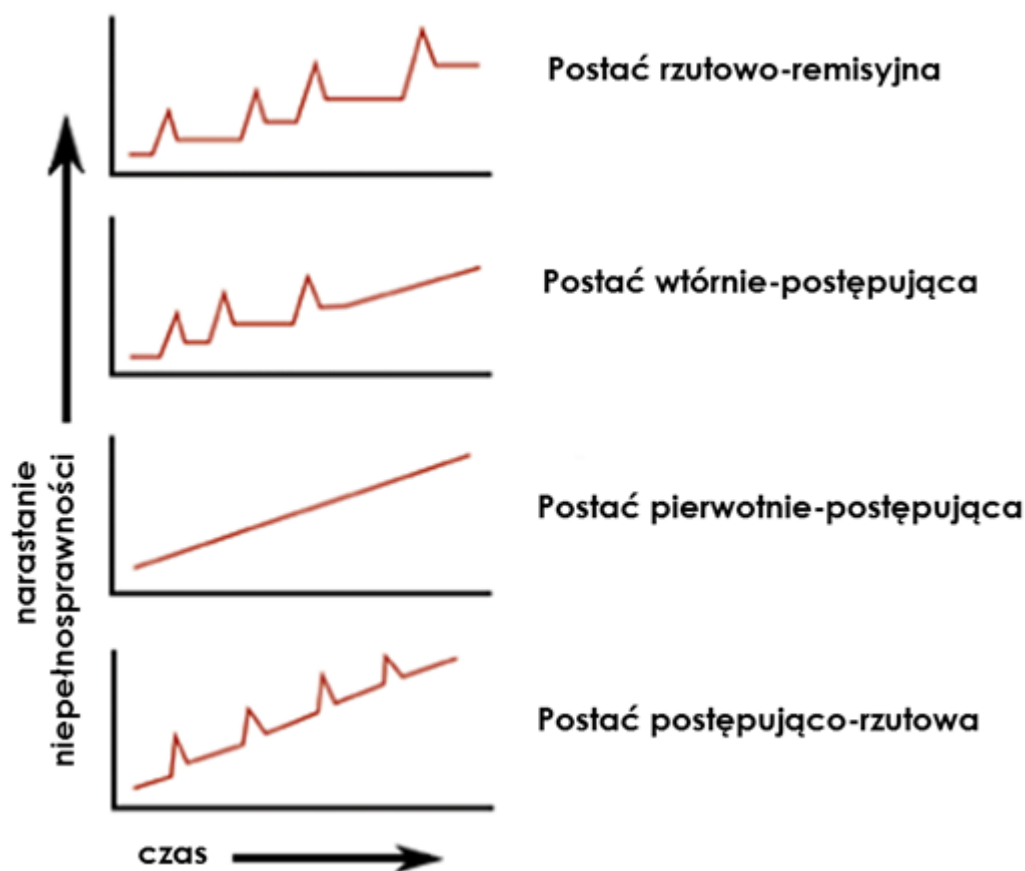
Stwardnienie rozsiane (*Multiple sclerosis, MS*) (ICD-10: G35) jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jest to nieuleczalna, przewlekła choroba o podłożu demielinizacyjnym. Objawy jak i sam przebieg MS są zmienne, jednak w konsekwencji prowadzą do systematycznej progresji stanu neurologicznego i przeważnie trwałego kalectwa [5].

Przebieg stwardnienia rozsianego ma najczęściej charakter fazowy z przemiennie występującymi okresami rzutów choroby i jej remisji. Rzutem określa się wystąpienie nowych lub zaostrzenie dotychczasowych objawów, które trwają co najmniej 24 h, bez towarzyszącej gorączki lub infekcji i powodują nasilenie niepełnosprawności o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej – *Expanded Disability Status Scale*). Pierwszy taki epizod określany jest mianem klinicznego izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*) [5].

Wśród MS wyróżnia się 4 podstawowe postacie: (Rysunek 1):

- rzutowo-remisyjna (nawracająco-ustępująca) (RRMS, *Relapsing-remitting multiple sclerosis*) – występuje w początkowym stadium choroby u ok. 85% chorych. Charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń oraz okresów poprawy, podczas których obserwuje się stabilizację stanu neurologicznego.
- wtórnie postępująca (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) – jest następstwem RRMS. Początkowo aktywność kliniczna choroby jest zmienna z obserwowanymi rzutami choroby, natomiast pomiędzy rzutami występuje stała progresja objawów neurologicznych i narastania niepełnosprawności.
- pierwotnie postępująca (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) – systematyczne pogarszanie się stanu neurologicznego obserwowane jest od początku choroby.
- postępująco-rzutowa (PRMS, *progressive-relapsing multiple sclerosis*) – stopniowa progresja objawów choroby następuje od początku choroby, zdarzają się jednak epizody zaostrzeń (rzuty MS) [5, 6].

Rysunek 1.
Postacie stwardnienia rozsianego. Zmodyfikowano na podstawie Sammarco 2013 [7]



2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane światowe

Rozpowszechnienie występowania stwardnienia rozsianego uzależnione jest od szerokości geograficznej – częstsze zachorowania obserwuje się w szerokościach geograficznych o klimacie umiarkowanym i chłodnym niż w strefie podzwrotnikowej i zwrotnikowej [8]. Najbardziej kompleksowe epidemiologiczne dane światowe zostały zamieszczone w Atlasie MS z 2013 r. na stronie internetowej Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, *Multiple Sclerosis International Federation*), w którym zaktualizowano dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego sporządzone przez WHO w 2008 r. Atlas ten opracowano na podstawie danych dostępnych dla 92 krajów, odpowiadających 79% światowej populacji chorych na MS [9].

Chorobowość

Według danych MSIF szacowana światowa populacja chorych na MS wyniosła w 2013 r. około 2,3 miliona osób, co odpowiada chorobowości 33/100 tys. mieszkańców. Tym samym zaobserwowano wzrost rozpowszechnienia choroby względem 2008 roku, kiedy wskaźnik chorobowości wynosił 30/100 tys. mieszkańców. Najwyższe wskaźniki chorobowości obserwowano w Europie (108/100 tys.) oraz Ameryce Północnej (140/100 tys.), natomiast najniższe w Afryce (2,1/100 tys.) oraz Azji Wschodniej (2,2/100 tys.) (Rysunek 2). Najwyższą częstość występowania choroby obserwowano w Kanadzie (291/100 tys.), a wśród krajów europejskich w Danii (227/100 tys.), Szwecji (189/100 tys.) oraz na Węgrzech (176/100 tys.). We wszystkich krajach rozpowszechnienie choroby było częstsze u kobiet niż u mężczyzn. Najwyższy stosunek chorujących kobiet do mężczyzn obserwowano w krajach Azji Wschodniej i krajach obydwu Ameryk (2,6-4,2 razy). Stwardnienie rozsiane jest najczęściej diagnozowane w wieku 30 lat; średni wiek zachorowania w Europie zazwyczaj przypada między 26 a 44 rokiem życia. Spośród wszystkich zachorowań zaledwie 2–5% przypadków jest diagnozowanych przed ukończeniem 18 roku życia. Wskaźnik zapadalności w populacji pediatrycznej określony przez MSIF na podstawie danych dla 34 krajów wynosi 0,63/100 tys. mieszkańców. Według danych światowych ok. 85% wszystkich przypadków zachorowań dotyczy pacjentów z RRMS [9, 10].

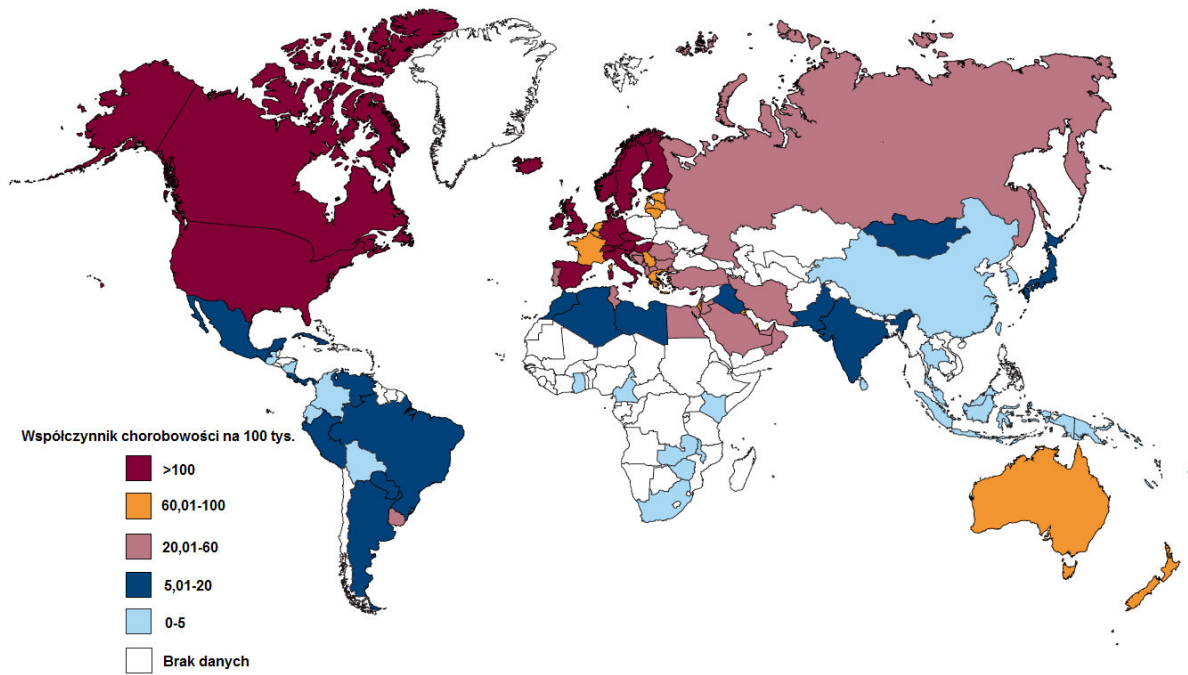
Zapadalność

Według danych zebranych przez MSIF w 2013 r. wskaźnik zapadalności na MS dla poszczególnych krajach waha się od 0 do 13/100 tys. Największy wskaźnik zapadalności zidentyfikowano w Kanadzie (13/100 tys.), a w Europie – na Litwie (12/100 tys.), w Bośni i Hercegowinie (12/100 tys.) oraz w Czechach (11/100 tys.) [10].

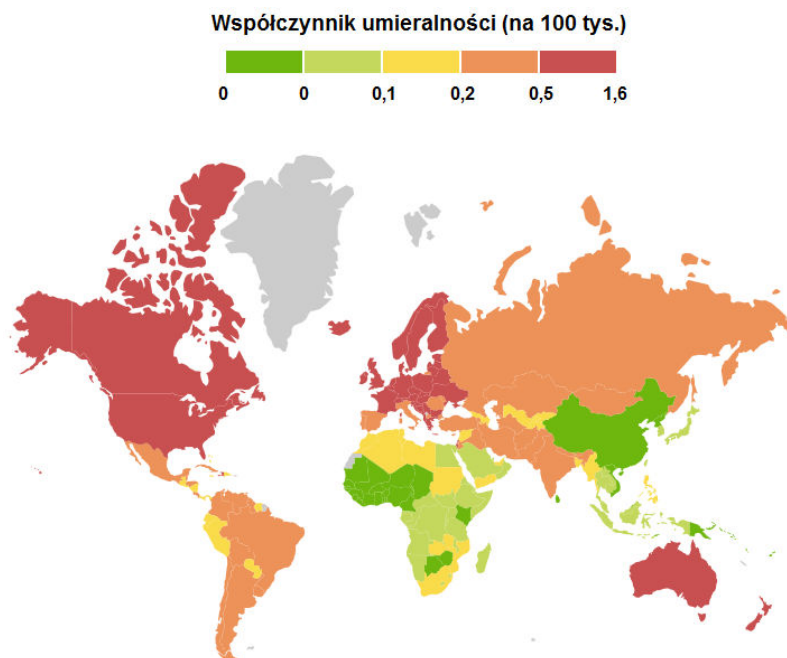
Umieralność

Dane dotyczące umieralności z powodu MS z lat 1990–2013 dostępne są za pośrednictwem strony internetowej *healthgroove.com*. Globalny wskaźnik umieralności z powodu MS oszacowano na 0,3/100 tys. Najwyższe wskaźniki umieralności dotyczyły Ameryki Północnej, Europy oraz Australii, natomiast najniższe – Azji Południowo-Wschodniej i Afryki (Rysunek 3) [11]. Wśród trzech krajów z najwyższym wskaźnikiem umieralności znajdują się: Dania (1,63/100 tys.), Albania (1,43/100 tys.) oraz Norwegia (1,37/100 tys.). Nieco wyższe wskaźniki umieralności obserwuje się wśród kobiet niż wśród mężczyzn (Wykres 1, Wykres 2) [11].

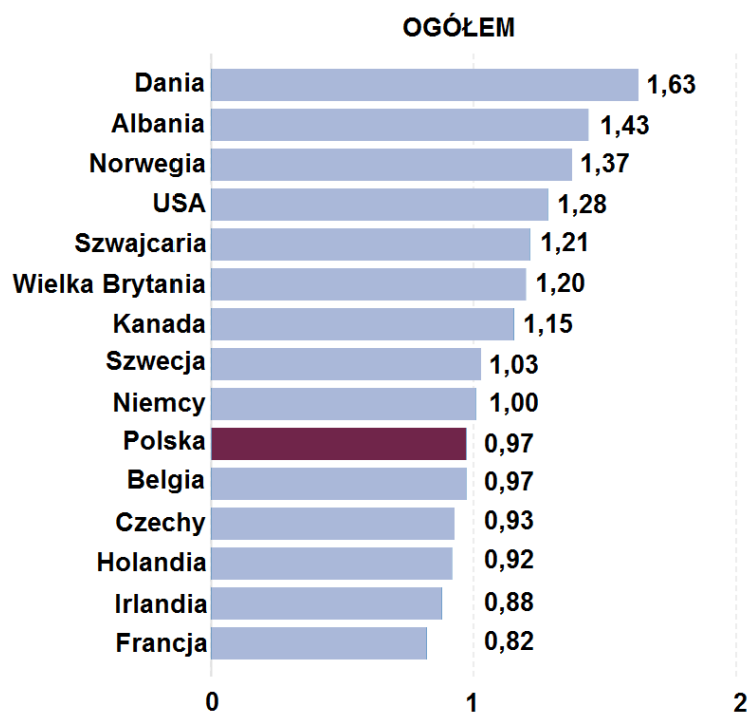
Rysunek 2.
Wskaźnik chorobowości według atlasu MSIF (2013 r.) [9]



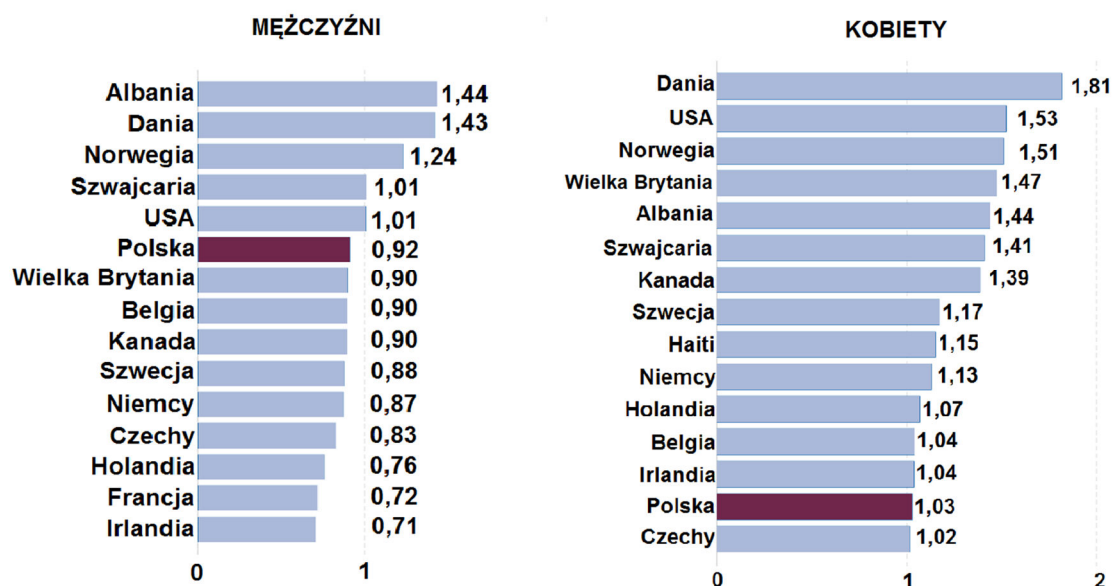
Rysunek 3.
Wskaźniki umieralności na świecie z powodu stwardnienia rozсіяnego [11]



Wykres 1.
Najwyższe wartości wskaźników umieralności z powodu stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców ogółem [11]



Wykres 2.
Najwyższe wartości wskaźników umieralności z powodu stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców w zależności od płci [11]



2.2.2. Dane polskie

Jak dotąd nie przeprowadzono badania epidemiologicznego, obejmującego obszar całej Polski, na podstawie którego można by wnioskować o wskaźnikach chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu MS. Zdecydowana większość danych dostępna jest wyłącznie dla poszczególnych województw. Najobszerniejsze dane epidemiologiczne zaprezentowano w pilotażowym badaniu z lat 2008–2009 (Kułakowska 2010), zbierającym dane z 21 ośrodków zajmujących się leczeniem MS, zlokalizowanych w 12 województwach (z wyjątkiem województwa pomorskiego, kujawsko-pomorskiego, łódzkiego i podkarpackiego) [12]. Z kolei najbardziej aktualne dane pochodzą z uruchomionego w 2013 r., internetowego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM), zbierającego dane demograficzne pacjentów chorujących na MS z obszaru całej Polski. Jednakże jak do tej pory wskaźniki epidemiologiczne przedstawiono wyłącznie dla województwa świętokrzyskiego (31 grudnia 2015 r.) [13].

Uzupełniające dane epidemiologiczne odnośnie pacjentów ze MS przedstawiono na podstawie Analizy Weryfikacyjnej (AWA) dla „Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z 2017 r. (Tabela 1, Tabela 2) [14].

Chorobowość

Polska należy do krajów wysokiej chorobowości na MS. Szacuje się, iż choroba dotyka około 40–50 tys. osób, co odpowiada chorobowości w przedziale 37–91/100 tys. [15]. Według informacji odnalezionych na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w 2017 r. oraz szacunkowych danych NFZ, zamieszczonych w pracy Broła 2017, populacja chorych na MS wynosi ok. 45–46 tys. pacjentów [2, 16]. Wskaźnik chorobowości dla całej Polski, pochodzący z danych MSIF określono na 62/100 tys. [10].

W badaniu Kułakowska 2010 przeanalizowano dane 3 581 pacjentów, którzy stanowili ok. 18% wszystkich polskich chorych na stwardnienie rozsiane, przy przyjętej przez badaczy częstości występowania stwardnienia rozsianego w Polsce na 55–57/100 tys. W badanej populacji przewagę stanowiły kobiety, przy stosunku płci 2,4:1. Średni wiek zachorowania na MS oszacowano na 30,4 (9,8) lat, a średni czas trwania choroby na 10,2 (8,8) lat, zdecydowaną większość stanowili chorzy z RRMS (70,5%) [12]. Dane RejSM z 2015 r. dla województwa świętokrzyskiego wskazują na wyższy niż szacowany dla Polski wskaźnik chorobowości 121,3/100 tys., przy czym jest on 2,4-krotnie wyższy u kobiet (167,1/100 tys.) niż u mężczyzn (73,2/100 tys.). Standaryzowany do europejskiej populacji wskaźnik chorobowości skorygowany o wiek dla województwa świętokrzyskiego wynosi 114,2/100 tys. [13].

Według danych NFZ liczba pacjentów z głównym rozpoznaniem MS wynosiła w latach 2012–2016 około 43 tys. pacjentów, a większość chorych stanowiły kobiety (Tabela 1) [14]. Biorąc pod uwagę powyższe

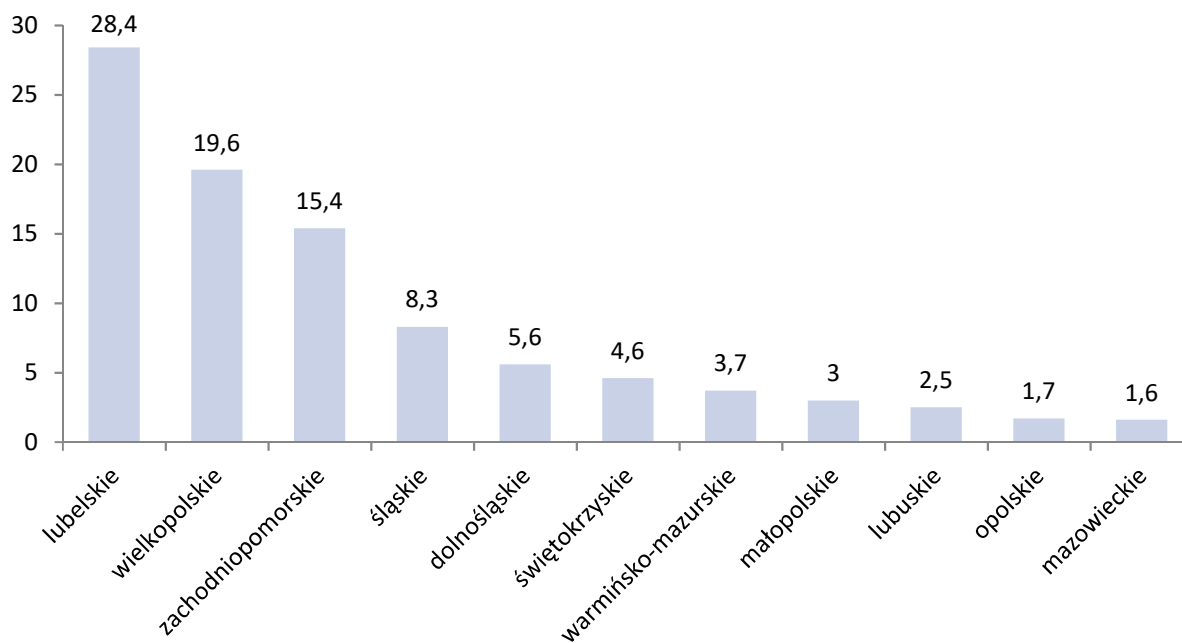
dane oraz dane odnoszące się łącznej liczby pacjentów z MS w latach 2012–2016 (82 tys.) można wnioskować, że znaczna część pacjentów z MS prawdopodobnie nie jest leczona (nie pobiera świadczeń). Według ekspertów klinicznych populacja pacjentów z RRMS, u których doszło do co najmniej jednego rzutu choroby pomimo stosowania terapii modyfikującej przebieg choroby przez 12 miesięcy szacowana jest na ok. 42 tys. pacjentów, przy wskaźniku chorobowości 115,7/100 tys. (Tabela 2) [14].

Zapadalność

Według informacji odnalezionych na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) rocznie przybywa 1300–2100 nowych chorych [16], przy wskaźniku zapadalności dla całej Polski szacowanym na 2,4–4,3/100 tys. [15]. Według pracy Kułakowska 2010 wskaźniki zapadalności na 100 tys. mieszkańców w latach 2008-2009 różniły się znacznie pomiędzy województwami i wynosiły od 1,6 (mazowieckie) do 28,4 (lubelskie) (Wykres 3) [8, 12]. Najnowsze dane z dnia 31 grudnia 2015 r. dla województwa świętokrzyskiego wskazują na wskaźnik zapadalności równy 4,5/100 tys. [13]. Z kolei zapadalność na RRMS po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu szacowany przez ekspertów klinicznych wynosi 4,1/100 tys., co odpowiada ok. 1558 nowych zachorowań rocznie [14].

Wykres 3.

Wskaźnik zapadalności na RRMS na 100 tys. mieszkańców w poszczególnych województwach



Umieralność

Przyjmuje się, iż średni czas przeżycia od chwili zachorowania na MS (między 20 a 40 rokiem życia) wynosi około 35-40 lat [17]. Według danych z 1998 r. średnia długość życia pacjentów chorych na MS wynosiła ok. 52 lata (52,3 dla mężczyzn i 51,8 dla kobiet) [15]. Średnie wskaźniki umieralności

oszacowane w analizie epidemiologicznej pacjentów zmarłych z powodu MS w latach 1981–2010 w zależności od miejsca zamieszkania wynoszą odpowiednio 1,05–1,16/100 tys. dla mężczyzn oraz 1,35–1,42/100 tys. dla kobiet [18]. Z kolei według dostępnych danych światowych zamieszczonych na stronie *healthgroove.com* z 2013 r. wskaźnik zapadalności dla Polski wynosił ogółem 0,97/100 tys. i był on nieco wyższy dla kobiet (1,03/100 tys.) niż dla mężczyzn (0,92/100 tys.) (Wykres 1, Wykres 2) [11].

Tabela 1.

Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r. ż. z głównym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego w latach 2012–2016 w zależności od płci (dane na podstawie AWA dla fingolimodu [14])

Rok	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet	Łączna liczba pacjentów
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
Łącznie (lata 2012–2016)	25 275	56 910	82 185

Tabela 2.

Dane epidemiologiczne pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (dane na podstawie AWA dla fingolimodu [14])

Dane epidemiologiczne	Liczba pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu
Liczba — chorych	ok. 42 000
— nowych zachorowań	ok. 1 558
Wskaźnik — chorobowości	115,7/100 000
— zapadalności	4,1/100 000

2.2.3. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiologia

Etiologia rozwoju MS nie została do tej pory poznana. Podejrzewa się, że rozwój choroby związany jest z interakcją czynników o charakterze genetycznym, środowiskowym i immunologicznym, co prowadzi do nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego prowadzącej, a w konsekwencji do powstania zmian neurodegeneracyjnych w mózgu [20, 21].

Czynniki ogólne

Wśród czynników ogólnych związanych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MS wyróżnia się:

- płeć – choroba dotyka nawet 3-krotnie częściej kobiety niż mężczyzn [22];
- wiek – początkowe objawy pojawiają się zazwyczaj pomiędzy 20–40 r.ż., rzadko kiedy choroba rozwija się poniżej 10 lub powyżej 60 r.ż. [21];
- rasę – rasa kaukaska (głównie z obszarów Skandynawii, Szkocji) jest szczególnie narażona na występowanie choroby. MS dużo rzadziej dotyczy rasy mongolskiej, azjatyckiej czy rasy czarnej [20].

Czynniki genetyczne

Wiele źródeł wskazuje na udział czynników genetycznych w etiologii MS. Potwierdzeniem tej teorii są wyniki badania na bliźniętach jednojajowych, u których częstość współwystępowania choroby oscylowała w granicach 25–30%. Inne badania wykazały również, iż ok. 20% chorych ma przynajmniej jednego krewnego z rozpoznanym MS, a posiadanie krewnego pierwszego stopnia wiąże się z 20–40-krotnym zwiększeniem ryzyka MS [20, 21].

Poszukiwania genu związanego z rozwojem MS sprowadziły się głównie do powiązania choroby z genem HLA DRB1*1501, który występuje u ok. 20–30% zdrowych ludzi, ale ryzyko MS związane z obecnością tego genu zwiększa się 2–4 krotnie [20, 21].

Czynniki środowiskowe

Jedną z najsilniejszych korelacji związaną z występowaniem MS stwierdzono w przypadku ekspozycji na światło, a tym samym z syntezą witaminy D₃. Wykazano, iż ryzyko MS u osób z poziomem aktywnej formy witaminy D – 25(OH)D₃ powyżej 100 nmol/l jest mniejsze o 51% w porównaniu z osobami ze stężeniem poniżej wartości optymalnych [20].

Do innych czynników zwiększających ryzyko MS zaliczono również palenie papierosów, ekspozycję na rozpuszczalniki organiczne, zwiększone stężenie estrogenów, jednakże do tej pory nie wykazano wystarczających dowodów na ich potwierdzenie [20].

Czynniki immunologiczne

Liczne hipotezy proponowane w kwestii etiologii MS zakładają ścisłą relację występowania choroby z ekspozycją na infekcje. Ryzyko MS powiązано głównie z mononukleozą (ekspozycją na wirusa Epstein'a-Barr'a) m.in. z powodu zgodności czynników epidemiologicznych obu chorób. W badaniach serologicznych obserwowano wzrost poziomu przeciwciał w surowicy i często w płynie mózgowo-rdzeniowym również przeciwko innym wirusom – świnki, grypy, opryszczki, półpaśca, czy różyczki. Udział w rozwoju MS poza wirusami mogą mieć także bakterie – chorzy ze stwardnieniem rozsianym mieli znacząco podniesiony poziom przeciwciał przeciwko antygenom bakterii *Pseudomonas*

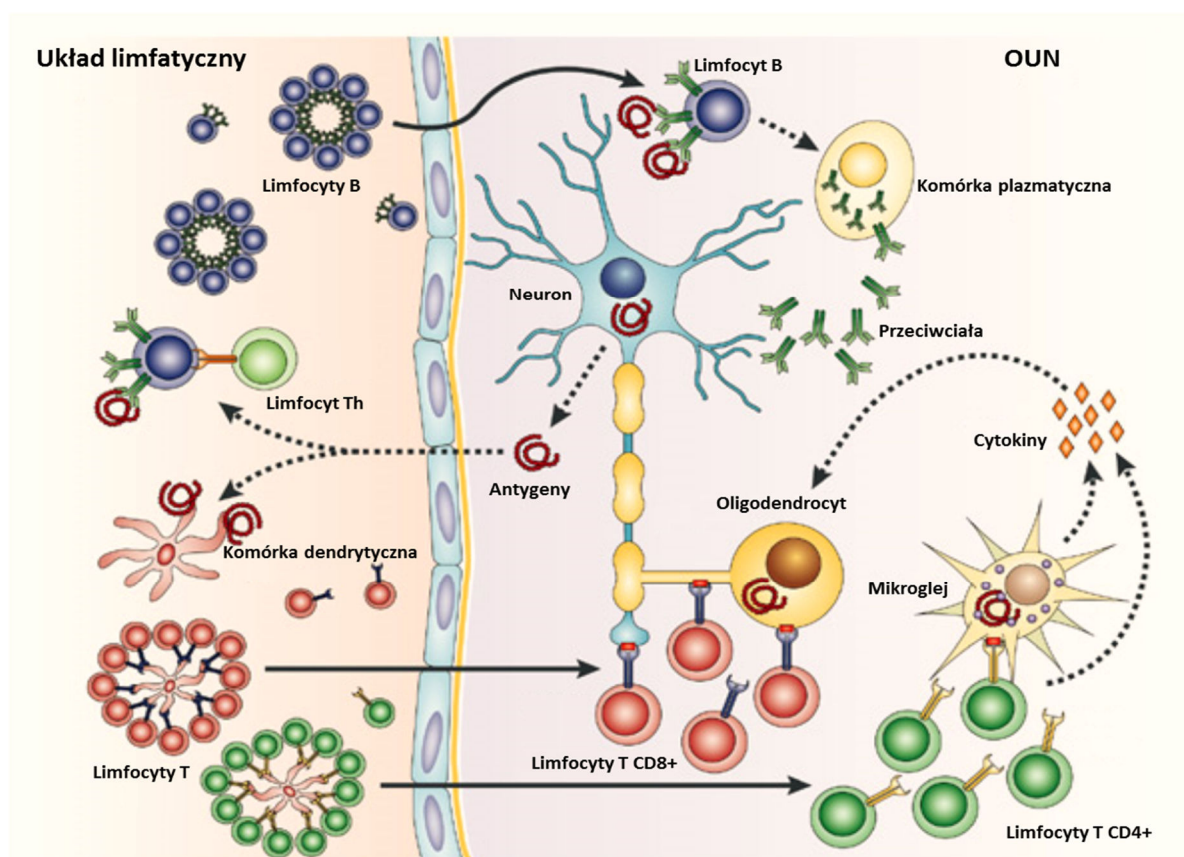
aeruginosa, *Chlamydia pneumoniae* oraz bakterii rodzaju *Acinetobacter*. Tę teorię wspierają również analizy, wskazujące na korelacje pomiędzy infekcjami a zaostrzeniami przebiegu MS i zwiększoną częstością rzutów choroby. Przykładowo, rzuty wystąpiły u 33% pacjentów po przebyciu grypy, natomiast wśród pacjentów szczepionych przeciwko grypie – jedynie u 5% [20, 23].

2.4. Patogeneza

Proces uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu MS nie został jeszcze do końca poznany. Uważa się jednak, iż główny mechanizm neurodegeneracji wynika z działania autoimmunologicznego przeciwko własnym tkankom, które poprzez demielinizację i rozpad aksonów prowadzi do postępującej dysfunkcji układu nerwowego [7, 22].

Proces rozpoczyna się od aktywacji limfocytów T CD4+, limfocytów T CD8+ oraz limfocytów B w obwodowym układzie limfatycznym. Aktywowane komórki ulegają proliferacji i przekraczają barierę krew-mózg. Zaangażowane zostają wówczas również inne komórki prozapalne (m.in. makrofagi, komórki mikrogleju). W konsekwencji wywołana zostaje odpowiedź zapalna (sekrecja cytokin, produkcja przeciwciał przez limfocyty B, uszkodzenia oksydacyjne indukowane przez makrofagi) skierowana przeciw różnym fragmentom układu nerwowego – głównie mielinie. Dochodzi do wielogniskowego uszkodzenia substancji otaczającej aksony, utraty oligodendrocytów, a następnie rozpadu aksonów i neurodegeneracji [7, 22].

Rysunek 4.
Patogeneza stwardnienia rozlanego (zmodyfikowano na podstawie Hemmer 2002 [24])



2.5. Obraz kliniczny

Podstawową cechą kliniczną choroby jest rozlanie objawów w czasie i przestrzeni – różne obszary układu nerwowego atakowane są w różnym czasie, w związku z tym objawy mogą pojawiać się w różnym połączeniu i nasileniu. Do objawów klinicznych, które w początkowym stadium choroby występują u chorych najczęściej należą: zaburzenia czucia w obrębie kończyn, zaburzenia równowagi i chodu, zaburzenia widzenia, ogólne zmęczenie. W późniejszym czasie dochodzi również spastyczność mięśni, ból, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia czynności poznawczych oraz niedowład kończyn [6].

2.6. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Do niedawna rozpoznanie MS w praktyce klinicznej oraz w większości badań klinicznych dedykowanych populacji pacjentów z MS przeprowadzano na podstawie kryteriów McDonald'a z 2010 r., które opierały się na ocenie klinicznej i obrazowej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI; *Magnetic resonance imaging*). Uproszczona wersja (w stosunku do wersji poprzednich) kryteriów pozwoliła na łatwiejszą i szybszą diagnozę choroby oraz użyteczność wśród różnych populacji pacjentów (uwzględnia dzieci oraz pacjentów azjatyckich i południowoamerykańskich) [25].

Wg kryteriów McDonalda MS rozpoznawane jest wówczas, gdy spełnione są wszystkie kryteria oraz gdy nie istnieje lepsze wytłumaczenie objawów klinicznych. W przypadku podejrzenia choroby, ale tylko częściowego spełnienia kryteriów diagnozuje się „możliwe stwardnienie rozsiane”. MS wyklucza się, gdy inna diagnoza w trakcie badania lepiej wpisuje się w ramy potencjalnego źródła objawów klinicznych. Do schorzeń, które należy wykluczyć w rozpoznaniu różnicowym należą m.in. zakażenia bakteryjne i wirusowe, choroby naczyń mózgowych, nowotwory, zmiany zwyrodnieniowe lub zwężenia kanału kręgowego w obszarze kręgów szyjnych [6, 25]. Szczegóły dotyczące rozpoznania MS w oparciu o kryteria McDonalda z 2010 r. przedstawiono poniżej (Tabela 3). Pod koniec 2017 r. opublikowano aktualizację kryteriów McDonalda, a najważniejsze zmiany dotyczyły: rozpoznania MS u pacjentów z CIS, potwierdzenia rozpoznania choroby w zakresie kryteriów obrazowych oraz konieczności wstępnego sprecyzowania postaci choroby przy rozpoznaniu [26].

W ramach RRMS, wyróżnić można również ciężką, szybko rozwijającą się formę choroby (RES) oraz chorobę z wysoką aktywnością pomimo leczenia (HAD, *high disease activity despite therapy*). RES diagnozuje się u nieleczonych wcześniej pacjentów. Postać ta zdefiniowana jest jako co najmniej dwa rzuty powodujące niesprawność w ciągu 12 mies. oraz w obrazie MRI co najmniej jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinem (GD+) lub znaczący wzrost liczby zmian T2-zależnych w odniesieniu do ostatniego badania. HAD natomiast dotyczy braku odpowiedzi na przynajmniej roczne leczenie co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, kwalifikowane do rozpoczęcia II linii leczenia w przypadku utrzymującej się aktywności klinicznej (co najmniej 1 rzut MS) oraz obrazowej (w MRI co najmniej 1 zmiana GD+ lub 2 nowe zmiany w sekwencji T2). Szczegółowe definicje populacji dla obu stanów klinicznych (RES, HAD) mogą się jednak nieznacznie różnić pomiędzy sobą ze względu na brak jednolitych kryteriów [5].

Ocenę stopnia zaawansowania, a tym samym stopnia niepełnosprawności i postępu objawów przeprowadza się głównie korzystając ze skali EDSS (Rysunek 5). Jest to dwudziestostopniowa skala (rozwinęciem wcześniejszej – 10-stopniowej skali niepełnosprawności o połówki punktów) oceniająca czynności 8 systemów funkcjonalnych (SF) (układ piramidowy, mózdzku, pnia mózgu, czuciowy, jelita grubego i pęcherza, narządu wzroku, psychiczny i inne). Każdy z systemów oceniany jest zazwyczaj od 0 do 5-6 punktów, gdzie 0 oznacza brak upośledzenia, a najwyższa ocena – głębokie upośledzenie czynnościowe. Na podstawie wyników oceny poszczególnych systemów dokonuje się już właściwej oceny niepełnosprawności chorego (Tabela 4) [27].

Innym testem stosowanym w ocenie stanu funkcjonalnego chorych na MS jest złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC, *Multiple Sclerosis Functional Composite*), w której analizuje się funkcje poznawcze, chód i sprawność manualną. Składa się z ona z trzech kolejno wykonywanych części:

- czas przejścia 25 stóp (T25FW, *Timed 25-Foot Walk*) – oceniający sprawność kończyn dolnych i samodzielne poruszanie się,
- test 9 otworów (9HPT, *9-Hole Peg Test*) – oceniający sprawność kończyn górnych (dłoni i ramienia),

- test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT, *Paced Auditory Serial Addition Test*) – oceniający pamięć operacyjną oraz szybkość przetwarzania bodźców [28, 29].

MSFC jest testem prostym, powtarzalnym. Wykazuje wysoką korelację dodatnią z oceną w skali EDSS, przy czym niewielkie zmiany w progresji MS są lepiej obrazowane przez test MSFC [28].

Tabela 3.
Rozpoznanie MS wg kryteriów McDonald (2010) [25]

Cechy kliniczne	Dodatkowe warunki do rozpoznania MS
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty choroby • ≥ 2 zmiany obiektywnie potwierdzone klinicznie lub 1 zmiana z potwierdzoną historią rzutu choroby 	Brak
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty choroby • 1 zmiana obiektywnie potwierdzone klinicznie 	<u>Rozsianie zmian w przestrzeni:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 zmiana T2-zależna w ≥ 2 z 4 obszarów OUN typowych dla MS (rdzeń kręgowy, obszar okołokomorowy, przylegający do kory mózgowej, podnamiotowy) lub • oczekiwanie na kolejny rzut choroby w innym obszarze OUN
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut choroby • ≥ 2 zmiana obiektywnie potwierdzone klinicznie 	<u>Rozsianie zmian w czasie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne występowanie bezobjawowych zmian ulegających i nieulegających wzmocnieniu gadolinem lub • nowa zmiana T2 zależna i/lub GD+ w kolejnym badaniu MRI, bez względu na czas wykonania poprzedniego badania lub • oczekiwanie na drugi rzut choroby
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut choroby • 1 zmiana obiektywnie potwierdzone klinicznie (CIS) 	<u>Rozsianie zmian w przestrzeni:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 zmiana T2-zależna w ≥ 2 z 4 typowych dla MS obszarów OUN lub • oczekiwanie na kolejny rzut choroby w innym obszarze OUN <u>Rozsianie zmian w czasie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne występowanie bezobjawowych zmian ulegających i nieulegających wzmocnieniu gadolinem lub • nowa zmiana T2 zależna i/lub GD+ w kolejnym badaniu MRI, bez względu na czas wykonania poprzedniego badania lub • oczekiwanie na drugi rzut choroby
<ul style="list-style-type: none"> • Progresja neurologiczna sugerująca MS (pierwotnie postępująca postać MS) 	<u>Roczna progresja choroby (ocena prospektywna lub retrospektywna) oraz 2 z 3 poniższych kryteriów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rozsianie zmian w przestrzeni w mózgu definiowane jako ≥ 1 zmiana T2-zależna w obszarze OUN typowym dla MS (obszar okołokomorowy, przylegający do kory mózgowej, podnamiotowy), • rozsianie zmian w przestrzeni w rdzeniu kręgowym definiowane jako ≥ 2 zmiana T2-zależna w obszarze rdzenia kręgowego • pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego: obecność prążków oligoklonalnych w ogniskowaniu izoelektrycznym i/lub podwyższony poziom IgG

Rysunek 5.
Uproszczona skala EDSS (zmodyfikowano na podstawie Medipedia [30])

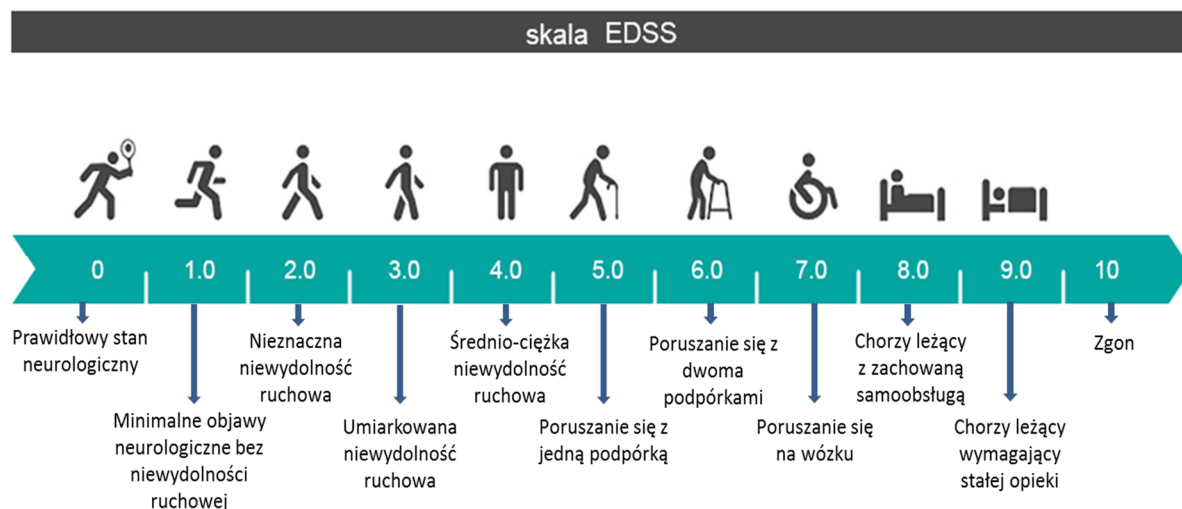


Tabela 4.
Skala EDSS [27]

Stopień	Charakterystyka
0	Prawidłowy stan neurologiczny (0 we wszystkich punktach oceny SF; możliwy 1 punkt w ocenie układu psychicznego)
1.0	Brak upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym SF
1.5	Brak upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym SF
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie oceny SF (jeden punkt stopnia 2., pozostałe 0 lub 1)
2.5	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie oceny SF (dwa punkty stopnia 2., pozostałe 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie oceny SF (jeden punkt stopnia 3., inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach oceny SF (trzy/cztery punkty stopnia 2., pozostałe 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie oceny SF (jeden punkt stopnia 3.) i łagodnym upośledzeniem czynności w pozostałych (jeden/dwa punkty stopnia 2. lub dwa punkty stopnia 3. lub pięć punktów stopnia 2., pozostałe 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez wsparcia, samoobsługujący się, aktywny powyżej 12 h dziennie, pomimo stosunkowo poważnego upośledzenia czynności (jeden punkt oceny SF stopnia 4., pozostałe 0 lub 1 lub kombinacje punktów niższego stopnia przewyższające ograniczenia wcześniejszych punktów skali), zdolny do przejścia bez wsparcia lub odpoczynku 500 m
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez wsparcia, aktywny przez większość dnia, zdolny do całoniennej pracy, z możliwym ograniczeniem pełnej sprawności lub wymagający minimalnej pomocy, z stosunkowo poważnym upośledzeniem czynności (zazwyczaj jeden punkt oceny SF stopnia 4., pozostałe 0 lub 1 lub kombinacje punktów niższego stopnia przewyższające ograniczenia wcześniejszych punktów skali), zdolny do przejścia bez wsparcia lub odpoczynku 300 m
5.0	Chory zdolny do przejścia bez wsparcia lub odpoczynku 200 m, upośledzenie czynności ograniczające pełną dzienną aktywność, (zazwyczaj jeden punkt oceny SF stopnia 5., pozostałe 0 lub 1 lub kombinacje punktów niższego stopnia przewyższające ograniczenia punktu 4,0)
5.5	Chory zdolny do przejścia bez wsparcia lub odpoczynku 100 m, upośledzenie czynności uniemożliwiające pełną dzienną aktywność, (zazwyczaj jeden punkt oceny SF stopnia 5., pozostałe 0 lub 1 lub kombinacje punktów niższego stopnia przewyższające ograniczenia punktu 4,0)
6.0	Okresowe lub jednostronne wspomaganie (laską, kulą, ortezą) konieczne do przejścia 100 metrów z lub bez odpoczynku (zazwyczaj kombinacja co najmniej dwóch punktów oceny SF stopnia 3.)

Stopień	Charakterystyka
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laską, kulą, orzeźą) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zazwyczaj kombinacja co najmniej dwóch punktów oceny SF stopnia 3.)
7.0	Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, ograniczony do wózka inwalidzkiego, przemieszcza się przy jego pomocy (porusza kołami) samodzielnie, spędza w wózku ponad 12 h dziennie (zazwyczaj kombinacja co najmniej jednego punktu oceny SF stopnia 4+, bardzo rzadko punkt oceny czynności układu piramidowego stopnia 5.)
7.5	Chory niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, ograniczony do wózka inwalidzkiego, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza się samodzielnie (porusza kołami) przy pomocy wózka, ale nie może przebywać w wózku przez cały dzień, może wymagać wózka zmotoryzowanego (zazwyczaj kombinacją co najmniej jednego punktu oceny SF stopnia 4+)
8.0	Chory zasadniczo ograniczony do łóżka lub fotela lub transportowany w wózku inwalidzkim, większość dnia może jednak spędzać poza łóżkiem; zachowane czynności samoobsługi i efektywne posługiwanie się kończynami górnymi (zazwyczaj kombinacja kilku punktów oceny SF stopnia 4+).
8.5	Chory zasadniczo ograniczony do łóżka przez większość dnia, z zachowanym efektywnym posługiwaniem się jedną lub obydwojma kończynami górnymi i niektórymi czynnościami samoobsługi (zazwyczaj kombinacja kilku punktów oceny SF stopnia 4+)
9.0	Chory leżący, bezradny, zdolny do porozumiewania się i jedzenia (zazwyczaj kombinacja punktów oceny SF najczęściej stopnia 4.)
9.5	Chory leżący, całkowicie bezradny, niezdolny do efektywnego porozumiewania się lub jedzenia/połykania (zazwyczaj kombinacja punktów oceny SF praktycznie wszystkich stopnia 4.)
10.0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego.

2.7. Leczenie

Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, nieznane jest więc leczenie przyczynowe. Jedyna dostępna terapia MS obejmuje 3 obszary:

- leczenie objawowe – łagodzące dolegliwości wpływających niekorzystnie na jakość życia pacjentów,
- leczenie rzutu choroby – przyspieszające ustępowanie i łagodzące objawy kliniczne rzutu,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby – zmniejszające częstość występowania rzutów choroby oraz opóźniające rozwój niepełnosprawności [5, 6].

Leczenie objawowe

Terapia objawowa MS polega na łagodzeniu wszelkich dolegliwości związanych z chorobą, m.in.: spastyczności mięśni, bólu, nietrzymania moczu, zaburzeń psychicznych, zaburzeń czynności seksualnych. Leczenie to jest wielospecjalistyczne i obejmuje farmakoterapię, fizyko- i psychoterapię [5, 6].

Leczenie rzutów choroby

W szybszym ustępowaniu objawów neurologicznych wynikających z wystąpienia rzutu MS zastosowanie mają przede wszystkim glikokortykosteroidy (GKS). Zmniejszają one proces zapalny, jednak nie wykazano ich wpływu na naturalny przebieg choroby. W przypadku łagodnych rzutów stosuje

się GKS w formie doustnej, najczęściej prednizon lub metyloprednizon, w pozostałych, cięższych formach – dożylny metyloprednizon. Gdy po podaniu GKS nie obserwuje się poprawy, można rozważyć plazmaferezę, a gdy istnieją przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej – terapię immunoglobulinami [5, 6].

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

W związku z powiązaniem patogenezy MS z dysfunkcją układu immunologicznego, do terapii wprowadzono leki modyfikujące przebieg choroby. Najczęściej stosowane DMT to interferon β i octan glatirameru. Są to leki oddziałujące bezpośrednio na komórki układu immunologicznego poprzez m.in. zmniejszenie prezentacji antygenów czy też proliferacji limfocytów T. Nowocześniejsze leki, takie jak natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, czy okrelizumab są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko różnym komórkom układu odpornościowego. **Leczenie modyfikujące przebieg choroby nie prowadzi do wyleczenia, natomiast redukuje częstość występowania rzutów i łagodzi ich przebieg, a w konsekwencji opóźnia postęp niepełnosprawności.** Dodatkowo, może prowadzić do spowolnienia neurodegeneracji spowodowanej chorobą. Historię wprowadzania kolejnych DMT do leczenia MS przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 6), zaś porównanie leków modyfikujących przebieg choroby zestawiono w poniżej (Tabela 5) [31].

W przypadku niepowodzenia leków immunomodulujących można zastosować również terapię immunosupresyjną, cytotoksyczną. Wśród dostępnych preparatów stosuje się mitoksantron, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat lub kładrybinę. Ze względu na wysoką toksyczność, leczenie to powinno być stosowane jedynie u pacjentów, którzy wyczerpali wyżej wymienione opcje terapeutyczne [32].

Rysunek 6.
Terapie wdrażane do leczenia MS [33]

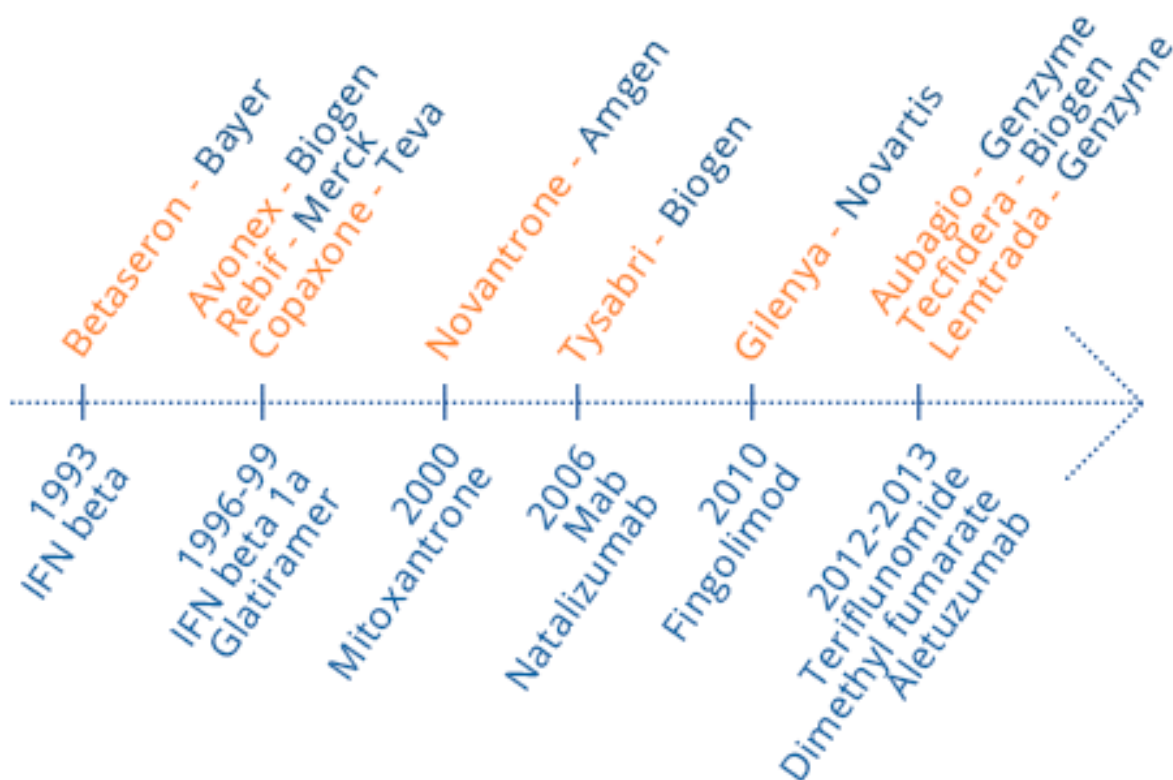


Tabela 5.
Leki modyfikujące przebieg MS [31]

DMT	Potencjalna skuteczność w MS	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Zastosowanie
Alemtuzumab (ALEM)	Bardzo wysoka	Wysokie	Wysoce aktywne rzutowe postacie MS, szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT
Interferony β (IFN β)	Umiarkowana	Niskie	Rzutowe postacie MS, SPMS, CIS
Daklizumab (DAC) ^a	Wysoka	Umiarkowane	Rzutowe postacie MS
Fumaran dimetylu (DMF)	Wysoka	Umiarkowane	Rzutowe postacie MS
Fingolimod (FNG)	Wysoka	Umiarkowane	Wysoce aktywne rzutowe postacie MS, szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT
Octan glatirameru (GA)	Umiarkowana	Niskie	Rzutowe postacie MS, CIS
Natalizumab (NAT)	Bardzo wysoka	Wysokie	Wysoce aktywne rzutowe postacie MS, szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT
Teriflunomid (TFN)	Umiarkowana	Umiarkowane	Rzutowe postacie MS
Okrelizumab (OCR)	Wysoka	Umiarkowane	Rzutowe postacie MS, PPMS

a) 12 marca 2018 r. decyzją podmiotu odpowiedzialnego daklizumab został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej [34].

2.8. Rokowanie

Rokowanie pacjentów z MS jest trudne do określenia z uwagi na zmienny przebieg choroby. Najlepszym rokowaniem cechują się pacjenci, u których obserwowane objawy nie są nasilone i szybko ustępują,

natomiast rokowanie pacjentów u których zdiagnozowano postępujące postacie MS (PPMS, SPMS) jest niekorzystne. Uznaje się jednak, że ok. 10–30% pacjentów z MS ma chorobę o łagodnym przebiegu i ok. 60% po 15 latach choroby nadal porusza się samodzielnie. Wybrane czynniki prognozujące szybką progresję choroby i/lub wczesny rozwój niepełnosprawności u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym przedstawiono poniżej (Tabela 6) [6, 35].

Tabela 6.
Czynniki prognozujące wczesną niepełnosprawność i/lub szybką progresję choroby [35]

Kategoria	Czynnik prognostyczny
Czynniki demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska • początek choroby w późnym wieku (>40 r.ż.)
Czynniki kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • wieloobjawowy początek choroby lub z wystąpieniem objawów ruchowych • zajęcie przez chorobę mózdzku lub zwieraczy • niecałkowity powrót do sprawności po rzucie choroby • krótkie odstępy pomiędzy rzutami, duża częstość rzutów • przewlekłe postępująca postać choroby
Obrazowanie MRI	<ul style="list-style-type: none"> • liczba i wzmocnienie zmian,
Markery biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • obecność immunoglobulin klasy M w płynie mózgowo-rdzeniowym • wysokie stężenie białka TAU w płynie mózgowo-rdzeniowym • wysoki odsetek czynnika TNFα produkowanego przez limfocyty T CD4+
Badanie neurofizjologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia w pomiarach potencjałów wywołanych

3. ANALIZA WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu RRMS przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej w tym zakresie.

W niniejszym rozdziale, ze względu na zakres analizy, przedstawiono podsumowanie rekomendacji odnoszących się wyłącznie odnoszące się do leczenia modyfikującego przebieg choroby. Wszystkie odnalezione dokumenty wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 7), natomiast w szczegółowym opisie skupiono się wyłącznie na wytycznych PTN, ABN, ECTRIMS/EAN i NICE, które uwzględniają alemtuzumab jako opcję terapeutyczną w MS. Pozostałe odnalezione wytyczne zostały opublikowane lub proces ich opracowania miał miejsce przed datą rejestracji alemtuzumabu, w związku z czym uznano je za nieaktualne.

Tabela 7.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w stwardnieniu rozlanym

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie wytyczne			
PTN <i>(Polskie Towarzystwo Neurologiczne)</i>	Zalecenia dotyczące leczenia MS	2016	[5]
Zagraniczne wytyczne			
AAN <i>(American Academy of Neurology)</i>	Zalecenia dotyczące stosowania DMT w MS	2002 (2008)	[36, 37]
	Zalecenia dotyczące stosowania natalizumabu w MS	2008	[38]
	Zalecenia dotyczące stosowania mitoksantronu w MS	2003 (2010)	[39, 40]
ABN <i>(Association of British Neurologists)</i>	Wytyczne dotyczące stosowania DMT w MS	2015	[41]
CADTH <i>(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</i>	Zalecenia dotyczące leczenia RRMS	2013	[42]
ECTRIMS / EAN <i>(European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology)</i>	Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z MS	2018	[43]
EMSP <i>(European Multiple Sclerosis Platform)</i>	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w MS	2008	[44]
NHS England <i>(National Health Service)</i>	Zalecenia dotyczące stosowania DMT w MS	2014	[45]
NICE <i>(National Institute for Clinical Excellence)</i>	Zalecenia dotyczące leczenia MS	2017	[46]
	Wytyczne dotyczące stosowania interferonu i octanu glatirameru w MS	2002	[47]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w RRMS	2007	[48]
	Wytyczne dotyczące stosowania fingolimodu w RRMS	2012	[49]
	Wytyczne dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w RRMS	2014	[50]
	Wytyczne dotyczące stosowania teriflunomidu w RRMS	2014	[51]
	Wytyczne dotyczące stosowania alemtuzumabu w RRMS	2014	[52]
	Wytyczne dotyczące stosowania daklizumabu w RRMS	2017	[53]
NMSS (<i>National Multiple Sclerosis Society</i>)	Zalecenia dotyczące zmiany terapii w rzutowych postaciach MS	2004	[54]
	Konsensus dotyczący leczenia MS	2007	[55]

3.1. Wytyczne polskie

Głównym celem terapii RRMS jest zapobieganie progresji niepełnosprawności chorego, w związku z czym PTN 2016 zaleca jej rozpoczęcie natychmiast po potwierdzeniu MS, kiedy niepełnosprawność nie jest jeszcze utrwalona. Leczenie immunomodulujące powinno być stosowane u pacjentów, u których w określonym czasie (np. po roku) stwierdzono wystąpienie: rzutu MS, zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu lub nowych/powiększających się zmian T2. Terapię rozpoczyna się najczęściej od leków pierwszego wyboru, do których należy:

- IFN β 1a (podawany podskórnym i domięśniowo),
- IFN β 1b
- pegylowany IFN β 1a,
- octan glatirameru,
- fumaran dimetylu,
- teryflunomid.

Terapię kontynuuje się, dopóki jest ona efektywna i dobrze tolerowana przez pacjentów. W przypadku pojawienia się nietolerancji bądź działań niepożądanych wynikających z leczenia zaleca się zmianę preparatu w obrębie leków tej grupy. Dodatkowo, zamiana leku w obrębie terapii pierwszego wyboru zalecana jest u chorych, u których pomimo leczenia utrzymuje się aktywność radiologiczna, ale bez aktywności klinicznej.

Zgodnie z Zaleceniami PTN 2016 fingolimod, natalizumab oraz alemtuzumab dodatkowo rekomendowane są jako leki pierwszego wyboru w agresywnych postaciach MS (RES), rozpoznawanych u nieleczonych pacjentów na podstawie aktywności klinicznej choroby (≥ 2 rzuty

powodujące niesprawność w ciągu roku) oraz aktywności MRI (≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub znaczny wzrost zmian T2-zależnych w porównaniu z ostatnim badaniem).

W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku pierwszej linii na jeden z preparatów II linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania. Jako leki II linii zaleca się:

- fingolimod,
- natalizumab,
- **alemtuzumab**,
- mitoksantron.

Rysunek 7.
Leczenie MS wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Neurologicznego



3.2. Wytyczne zagraniczne

Celem leczenia RRMS wg wytycznych jest przede wszystkim opóźnienie postępu niepełnosprawności u chorych. Zalecane jest w związku z tym jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia DMT. Leczenie należy prowadzić tak długo jak tylko jest skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjenta.

Wytyczne europejskie (ECTRIMS/EAN)

Najnowsze wytyczne ECTRIMS/EAN z 2018 r. skupiają się na terapiach modyfikujących przebieg choroby z uwzględnieniem wszystkich leków immunomodulujących/immunosupresyjnych zarejestrowanych przez EMA. Wytyczne opracowane zostały zgodnie z metodologią GRADE z zastosowaniem 4 kategorii określających jakość dowodów naukowych oraz siły rekomendacji. Wspomniane wytyczne obejmują 21 zaleceń poruszających kwestie terapii dorosłych pacjentów z MS, monitorowania odpowiedzi na leczenie, zaprzestania leczenia, zmianę terapii i leczenie w szczególnych sytuacjach klinicznych np. ciąży. Poszczególne rekomendacje mają charakter ogólny i powinny być zaadaptowane zgodnie z lokalnymi regulacjami, infrastrukturą czy strategiami kosztowymi.

U pacjentów z aktywną postacią RRMS (wystąpienie rzutów klinicznych i/lub zmian Gd+ lub nowych/powiększających się zmian T2) wytyczne zalecają wczesną terapię DMT [silna]. Przy wyborze pomiędzy dostępnymi preparatami – interferon β (IFN β 1b, IFN β 1a, PegIFN β 1a), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab – należy wziąć pod uwagę przede wszystkim zasadę rozpoczynania terapii od leków o niższej skuteczności, ale istotną rolę odgrywają również inne czynniki, jak: charakterystyka pacjentów (w tym współistniejące choroby), nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa i dostępność leku. U pacjentów, którzy wykazują aktywność choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru zaleca się wprowadzenie kolejnej – bardziej skutecznej terapii [silna]. Analizy przeprowadzone przez autorów spójnie wykazały korzyść ze zamiany leczenia na alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab w porównaniu z interferonem lub octanem glatirameru. Leczenie DMT powinno być kontynuowane, o ile pacjent jest stabilny (obraz kliniczny i radiologiczny) oraz nie stwierdzono u niego żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem lub tolerancją leku [słaba].

Wytyczne brytyjskie (ABN i NICE)

Podobnie jak w przypadku wytycznych europejskich, **wytyczne brytyjskie ABN z 2015 r.** są zestawieniem wyłącznie ogólnych zaleceń dotyczących terapii DMT. Brak szczegółowych rekomendacji jest wynikiem występowania różnic w zarządzeniach brytyjskiego systemu zdrowotnego i jednoczesnego braku możliwości stworzenia wytycznych, które byłyby zgodne ze stanowiskami wszystkich znaczących agencji HTA. Dlatego też wytyczne ABN stworzone zostały z przyjęciem postawy pragmatycznej opartej na najlepszej praktyce klinicznej i wskazaniach rejestracyjnych wszystkich preparatów leczniczych. Dodatkowo stowarzyszenie podkreśla wsparcie dla podstawowej zasady agencji NHS o prawie każdego pacjenta do uzyskania odpowiedniego dla siebie rozpoznania i leczenia.

Wytyczne brytyjskie zalecają rozpoczęcie leczenia terapią immunomodulującą wśród pacjentów z aktywną chorobą definiowaną jako ≥ 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat. Jednakże, według ABN lekarze rozpoczynają je już u pacjentów po jednym rzucie klinicznym choroby i/lub wykazujących aktywność radiologiczną na podstawie nowych zmian w MRI bez aktywności klinicznej MS.

Stowarzyszenie wskazuje tu dwie strategie wprowadzenia terapii wśród lekarzy – rozpoczęcie leczenia od leku najmniej toksycznego i zmiany terapii na bardziej skuteczne wraz z rozwojem choroby lub rozpoczęcie terapii lekiem silnym z możliwymi znaczącymi działaniami niepożądanymi już we wczesnym stadium choroby.

ABN początkowo zaleca stosowanie leków kategorii 1. – o umiarkowanej aktywności – do których zaliczono interferony β (w tym pegylowany), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz fingolimod. W przypadku utrzymania się radiologicznej aktywności choroby bez wystąpienia rzutów klinicznych zalecana jest zamiana terapii w obrębie leków kategorii 1., mając na uwadze większą skuteczność fumaranu dimetylu lub fingolimodu w porównaniu z pozostałymi lekami. U części pacjentów ze stwierdzoną wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia, zdefiniowaną jako ≥ 1 rzut choroby w ciągu roku i ≥ 1 zmiana GD+ lub ≥ 9 zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI mózgu pomimo terapii IFN β lub GA, zaleca się zmianę leku na preparat kategorii 2. (o wysokiej aktywności) – alemtuzumab lub natalizumab. Leczenie immunomodulujące należy kontynuować do czasu wystąpienia znaczących działań niepożądanych bez alternatywnych opcji terapeutycznych DMT lub do progresji choroby do nierzutowej postaci choroby (SPMS).

Agencja NICE wydała ogólne wytyczne odnośnie diagnostyki i leczenia objawowego MS, w ramach których przedstawiono listę zalecanych leków. Wybór odpowiedniego leczenia podyktowany jest aktualnym stanowiskiem agencji odnośnie poszczególnych substancji:

- Interferon β i octan glatirameru nie są rekomendowane ze względu na niską efektywność kliniczną i kosztową. Oba preparaty są jednak dostępne dla pacjentów chcących kontynuować terapię w oparciu o plan dzielenia ryzyka.
- Fumaran dimetylu oraz teryflunomid zalecane są w leczeniu aktywnej postaci RRMS definiowanej jako 2 rzuty znaczące klinicznie w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem pacjentów z wysoką aktywnością choroby lub z postacią szybko rozwijającą się (RES).
- Alemtuzumab zalecany jest do leczenia chorych z RRMS, jednak powinien być rozpatrywany głównie u pacjentów z bardziej aktywną chorobą w związku z możliwymi działaniami niepożądanymi.
- Fingolimod rekomendowany jest u pacjentów z wysoce aktywną postacią RRMS, u których częstotliwość rzutów pozostała bez zmian, zwiększyła się, bądź pojawiły się rzuty poważne klinicznie w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo terapii IFN β .
- Daklizumab¹ lub natalizumab zalecane są w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia DMT lub w szybko rozwijającej się postaci MS (RES) definiowanej jako ≥ 2 rzuty w ciągu roku

¹. Po opublikowaniu wytycznych przez NICE, w dniu 27.10.2017 r. oraz 10.11.2017 r. EMA wydała dwa oświadczenia dotyczące ryzyka uszkodzenia wątroby (również zagrażającego życiu) związanego z leczeniem daklizumabem. W związku z tym, wskazania dot. stosowania daklizumabu zostały zawężone do terapii po co najmniej 2 wcześniejszych DMT u pacjentów, u których inne leczenie jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. 12 marca 2018 r. decyzją podmiotu odpowiedzialnego daklizumab został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej [34, 56–58].

i ≥ 1 zmiana GD+ w MRI. Daklizumab dodatkowo rekomendowany jest w przypadku przeciwwskazania do terapii bądź nietolerancji ALEM.

Poniżej zestawiono leki zalecane w II linii leczenia RRMS (Tabela 8) oraz w terapii RRMS niezależnie od linii leczenia i przebiegu choroby (Tabela 9).

Tabela 8.
Zalecane opcje terapeutyczne po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia RRMS

Wytyczne	ALEM	FNG	NAT	DAC	MXN	OCR
PTN	✓	✓	✓	-	✓	-
ECTRIMS/EAN	✓	✓	✓	-	-	-
ABN	✓	-	✓	-	-	-
NICE	-	✓	✓	✓ ^a	-	-

a) Po opublikowaniu wytycznych przez NICE, w dniu 27.10.2017 r. oraz 10.11.2017 r. EMA wydała dwa oświadczenia dotyczące ryzyka uszkodzenia wątroby (również zagrażającego życiu) związanego z leczeniem daklizumabem. W związku z tym, wskazania dot. stosowania daklizumabu zostały zawężone do terapii po co najmniej 2 wcześniejszych DMT u pacjentów, u których inne leczenie jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. 12 marca 2018 r. decyzją podmiotu odpowiedzialnego daklizumab został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej [34, 56–58].

Tabela 9.
Leki wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii RRMS niezależnie od linii leczenia i przebiegu choroby

Lek	PTN	ECTRIMS / EAN	ABN	NICE	CADTH	AAN	EMSP	NHS	NMSS
Alemtuzumab	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-
IFN β	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
Pegylowany IFN β	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-
Octan glatirameru	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓
Teryflunomid	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-
Fumaran dimetylu	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-
Fingolimod	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-
Natalizumab	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Daklizumab	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-
Mitoksantron	✓	✓	-	-	-	✓	✓	-	✓
Okrelizumab	-	✓	-	-	-	-	-	-	-
Kładrybina	-	✓	-	-	-	-	-	-	-

3.3. Podsumowanie

1. Według wytycznych praktyki klinicznej podstawowym celem terapii RRMS jest opóźnienie postępu niepełnosprawności u chorych.
2. U pacjentów, u których stwierdzono aktywną postać stwardnienia rozlanego na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych (obecność rzutu choroby, nowe zmiany Gd⁺ lub nowe/powiększające się zmiany T2) wytyczne zalecają jak najszybsze rozpoczęcie leczenia DMT, w razie konieczności uzupełnianego przez postępowanie objawowe.
3. Wybór opcji terapeutycznej uzależniony jest od stopnia aktywności danego DMT, jego profilu bezpieczeństwa, charakterystyki i preferencji pacjenta, zaawansowania choroby oraz dostępności leków w danym regionie/kraju.
4. Wytyczne praktyki klinicznej na ogół zalecają rozpoczęcie leczenia od terapii interferonem β , tym niemniej wśród opcji terapeutycznych pierwszego rzutu wymieniane są również: octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. Leczenie należy prowadzić dopóki jest ono skuteczne i dobrze tolerowane.
5. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wynikających z leczenia oraz u chorych z aktywnością radiologiczną choroby, ale bez aktywności klinicznej pomimo wcześniejszego leczenia zaleca się zmianę preparatu w obrębie leków pierwszego wyboru.
6. Z kolei w przypadku niepowodzenia co najmniej rocznej terapii lekami pierwszego rzutu, gdy aktywność radiologiczna choroby utrzymuje się wraz z aktywnością kliniczną (≥ 1 rzut choroby oraz ≥ 1 nowa zmiana GD⁺ lub 2 zmiany w sekwencji T2) należy zastosować preparaty II linii. Wśród nich rekomenduje się alemtuzumab, fingolimod, natalizumab oraz mitoksantron.
7. **Biorąc po uwagę aktualne zalecenia praktyki klinicznej w leczeniu RRMS w ramach analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory dla alemtuzumabu w populacji po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu rozpatrywane będą preparaty rekomendowane jako terapia drugiego wyboru czyli fingolimod, natalizumab i mitoksantron.**

Tabela 10.
Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska)	<p>Leczenie RRMS</p> <p>Głównym celem terapii jest zapobieganie progresji niepełnosprawności chorego, w związku z czym zaleca się jej rozpoczęcie natychmiast po potwierdzeniu MS, kiedy niepełnosprawność nie jest jeszcze utrwalona. Leczenie immunomodulujące powinno być stosowane u pacjentów, u których w określonym czasie (np. po roku) stwierdzono wystąpienie: rzutu MS, zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu lub nowych/powiększających się zmian T2.</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNβ1a (podawany podskórnie i domięśniowo), • IFNβ1b • pegylowany IFNβ1a, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu, • teryflunomid. <p>Terapię kontynuuje się, dopóki jest ona efektywna i dobrze tolerowana przez pacjentów. W przypadku pojawienia się nietolerancji bądź działań niepożądanych wynikających z leczenia zaleca się zamianę preparatu w obrębie leków tej grupy. Dodatkowo, zamiana leku w obrębie terapii pierwszego wyboru zalecana jest u chorych, u których pomimo leczenia utrzymuje się aktywność radiologiczna, ale bez aktywności klinicznej.</p> <p><u>Leki drugiego rzutu:</u></p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku pierwszej linii na jeden z preparatów II linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania. Jako leki II linii zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod, • natalizumab, • alemtuzumab, • mitoksantron.
ECTRIMS/EAN 2018 (Europa)	<p>U pacjentów z aktywną postacią RRMS (wystąpienie rzutów klinicznych i/lub zmian Gd+ lub nowych/powiększających się zmian T2) wytyczne zalecają wczesną terapię DMT, obejmującą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon β (IFNβ1b, IFNβ1a, PegIFNβ1a), • octan glatirameru, • teryflunomid, • fumaran dimetylu, • kladrybina, • fingolimod, • daklizumab, • natalizumab, • okrelizumab, • alemtuzumab. <p>Przy wyborze pomiędzy dostępnymi preparatami należy wziąć pod uwagę przede wszystkim zasadę rozpoczynania terapii od leków o niższej skuteczności, ale istotną rolę odgrywają również inne czynniki, jak: charakterystyka pacjentów (w tym współistniejące choroby), nasilenie choroby, profil bezpieczeństwa i dostępność leku.</p> <p>U pacjentów, którzy wykazują aktywność choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru zaleca się wprowadzenie kolejnej – bardziej skutecznej terapii. Analizy przeprowadzone przez autorów wytycznych spójnie wykazały korzyść ze zamiany leczenia na alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab w porównaniu z interferonem lub octanem glatirameru.</p> <p>Leczenie DMT powinno być kontynuowane, o ile pacjent jest stabilny (obraz kliniczny i radiologiczny) oraz nie stwierdzono u niego żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem lub tolerancją leku.</p>
ABN 2015 (Wielka Brytania)	<p>Rozpoczęcie leczenia terapią immunomodulującą zaleca się wśród pacjentów z aktywną chorobą (≥2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat). Jednakże, lekarze zazwyczaj rozpoczynają je już u pacjentów po jednym rzucie klinicznym choroby i/lub wykazujących aktywność radiologiczną na podstawie nowych zmian w MRI bez aktywności klinicznej MS. Wskazano dwie strategie wprowadzenia terapii wśród lekarzy – rozpoczęcie leczenia od leku najmniej toksycznego i zmiany terapii na bardziej skuteczne wraz z rozwojem choroby lub rozpoczęcie terapii lekiem silnym z możliwymi znaczącymi działaniami niepożądanymi już we wczesnym stadium choroby.</p> <p><u>Leki kategorii 1. – o umiarkowanej aktywności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • interferony β (w tym pegylowany),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE (Wielka Brytania)	<ul style="list-style-type: none"> • octan glatirameru, • teryflunomid, • fumaran dimetylu • fingolimod. <p>Początkowo zaleca się stosowanie leków kategorii 1. W przypadku utrzymywania się radiologicznej aktywności choroby bez wystąpienia rzutów klinicznych zalecana jest zamiana terapii w obrębie leków kategorii 1., mając na uwadze większą skuteczność fumaranu dimetylu lub fingolimodu w porównaniu z pozostałymi lekami.</p> <p><u>Leki kategorii 2 – o wysokiej aktywności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab • natalizumab <p>U części pacjentów ze stwierdzoną wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia, zdefiniowaną jako ≥ 1 rzut choroby w ciągu roku i ≥ 1 zmiana GD+ lub ≥ 9 zmian w sekwencji T2 w obrazie MRI mózgu pomimo terapii IFNβ lub GA, zaleca się zmianę leku na preparat kategorii 2. Leczenie immunomodulujące należy kontynuować do czasu wystąpienia znaczących działań niepożądanych bez alternatywnych opcji terapeutycznych DMT lub do progresji choroby do nierzutowej postaci choroby (SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interferon β i octan glatirameru nie są rekomendowane ze względu na niską efektywność kliniczną i kosztową. Oba preparaty są jednak dostępne dla pacjentów chcących kontynuować terapię w oparciu o plan dzielenia ryzyka. • Fumaran dimetylu oraz teryflunomid zalecane są w leczeniu aktywnej postaci RRMS definiowanej jako 2 rzuty znaczące klinicznie w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem pacjentów z wysoką aktywnością choroby lub z postacią szybko rozwijającą się (RES). • Alemtuzumab zalecany jest do leczenia chorych z RRMS, jednak powinien być rozpatrywany głównie u pacjentów z bardziej aktywną chorobą w związku z możliwymi działaniami niepożądanymi. • Fingolimod rekomendowany jest u pacjentów z wysoce aktywną postacią RRMS, u których częstotliwość rzutów pozostała bez zmian, zwiększyła się, bądź pojawiły się rzuty poważne klinicznie w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo terapii IFN β. • Daklizumab^a lub natalizumab zalecane są w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia DMT lub w szybko rozwijającej się postaci MS (RES) definiowanej jako ≥ 2 rzuty w ciągu roku i ≥ 1 zmiana GD+ w MRI. Daklizumab dodatkowo rekomendowany jest w przypadku przeciwwskazania do terapii bądź nietolerancji ALEM.

a) Po opublikowaniu wytycznych przez NICE, w dniu 27.10.2017 r. oraz 10.11.2017 r. EMA wydała dwa oświadczenia dotyczące ryzyka uszkodzenia wątroby (również zagrażającego życiu) związanego z leczeniem daklizumabem. W związku z tym, wskazania dot. stosowania daklizumabu zostały zawężone do terapii po co najmniej 2 wcześniejszych DMT u pacjentów, u których inne leczenie jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. 12 marca 2018 r. decyzją podmiotu odpowiedzialnego daklizumab został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej [34, 56–58]

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce oraz ocena dostępności leczenia

W Polsce rejestrację w zakresie leczenia modyfikującego przebieg choroby wśród pacjentów z RRMS posiadają następujące leki: interferon β , pegylowany interferon β , octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab, daklizumab oraz mitoksantron. Daklizumab w dniu 12 marca 2018 roku decyzją podmiotu odpowiedzialnego, w porozumieniu z EMA i URPL, został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej ze skutkiem natychmiastowym. Wycofanie z obrotu zostało uzasadnione odnotowanymi przypadkami wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowych i mózgu o podłożu immunologicznym wśród pacjentów leczonych daklizumabem (produkt leczniczy Zinbryta®) [34, 58].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są **fingolimod i natalizumab**. Oba leki refundowane są w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Stosowanie natalizumabu ma jednak liczne ograniczenia – leczenie refundowane jest tylko u pacjentów z brakiem przeciwciał anti-JCV oraz czasem leczenia nie przekraczającym 60 mies. Od marca 2018 r. zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia fingolimod finansowany jest ze środków publicznych bez ograniczeń czasowych [59]. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 11, Tabela 12).

Mitoksantron² w analizowanym wskazaniu, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia nie jest obecnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych. Pacjenci jednak mogą otrzymać mitoksantron w ramach hospitalizacji, której koszt rozliczany jest w ramach JGP, np. A.36 – choroby demielinizacyjne (koszt leku w takim przypadku wliczony jest do wyceny grupy JGP) [60].

Leczenie okrelizumabem i kladrybiną nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce i nie będzie rozważane jako potencjalny komparator w dalszej części analizy.

Status rejestracyjny i refundacyjny wszystkich opcji terapeutycznych stosowanych w terapii poszczególnych postaci stwardnienia rozlanego w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 11).

² Lek finansowany jest ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu obejmującym chłoniaki C.84.X i C91.0 ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Tabela 11.
Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu poszczególnych postaci MS [59, 61, 62]

Lek ^a	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	Refundacja w MS / Poziom odpłatności dla pacjenta		
				RRMS	RES	≥II linia leczenia
Alemtuzumab	Lemtrada®	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z aktywną postacią RRMS potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej; 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 0,012 g/1,2 ml	x	✓ bezpłatnie (PrL B.29.)	x
Fingolimod	Gilenya®	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia ≥1 produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg; Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią MS (≥2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu 1 roku oraz ≥1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI); 	kapsułki twarde / 0,5 mg	x	✓ bezpłatnie (PrL B.46.)	✓ bezpłatnie (PrL B.46.)
Natalizumab	Tysabri®	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥18 lat z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru; Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS (≥2 nawroty powodujące niesprawność w ciągu 1 roku oraz ≥1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI); 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 0,02 g/ml	x	✓ bezpłatnie (PrL B.46.) ^b	✓ bezpłatnie (PrL B.46.) ^b
Okrelizumab	Ocrevus®	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami MS, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych i radiologicznych; Dorośli pacjenci z wczesną postacią PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej; 	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 300 mg/10 ml	x	x	x
Daklizumab^c	Zinbryta®	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z rzutowymi postaciami MS, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na co najmniej dwa rodzaje DMT i u których zastosowanie jakiegokolwiek innego leczenia DMT jest przeciwwskazane lub z innego powodu niewłaściwe; 	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce / wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym / 150 mg/ml	x	x	x

Lek ^a	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Postać / Dawka preparatu	Refundacja w MS / Poziom odpłatności dla pacjenta		
				RRMS	RES	≥II linia leczenia
Mitoksantron	Mitoxantron Accord®	• Pacjenci z wysoce aktywną, nawracającą postacią MS z szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia;	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji / 2 mg/ml	✓ bezpłatnie (np. JGP A.36)	✓ bezpłatnie (np. JGP A.36)	✓ bezpłatnie (np. JGP A.36)
	Mitoxantron-Ebewe®					
Kladrybina	Mavenclad®	• Pacjenci z rzutową postacią MS z chorobą o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynkami diagnostyki obrazowej (MRI);	tabletki / 10 mg	x	x	x

a) KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI WSZYSTKICH LEKÓW: Rpz

b) Dotyczy pacjentów bez stwierdzonej obecności przeciwciał JCV (-). Maksymalny okres leczenia natalizumabem wynosi 60 mies.

c) 12 marca 2018 r. decyzją podmiotu odpowiedzialnego daklizumab został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej [34].

Tabela 12.

Cena preparatów Gilenya® oraz Tysabri® w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych [59]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	28 kaps.	6 286,50	6 789,42	7 128,89	7 128,89
Natalizumab	Tysabri	300 mg	1 fiolka	5 896,00	6 367,68	6 686,06	6 686,06

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) w RRMS po niepowodzeniu terapii DMT pierwszego rzutu. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS).

Polska agencja AOTMiT dotychczas nie zajmowała się zasadnością finansowania alemtuzumabu ze środków publicznych w populacji docelowej.

W 2015 r. kanadyjska agencja CADTH pozytywnie zarekomendowała finansowanie alemtuzumabu wśród pacjentów z co najmniej 2 rzutami w okresie ostatnich 2 lat, w tym co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku oraz co najmniej 1 rzutem w trakcie minimum 6-miesięcznej terapii IFN β lub GA w ciągu 10 lat oraz EDSS mieszczącym się w zakresie od 0 do 5 pkt. Rekomendacje wydano ze względu na udowodnioną skuteczność kliniczną w badaniu randomizowanym pod warunkiem obniżenia ceny leku, ograniczenia okresu refundacji do 2 lat terapii (8 dawek leku i 2 cykle leczenia) oraz wydawania leku z przepisu lekarza specjalisty z doświadczeniem w leczeniu MS [63].

Agencja HAS w 2016 r. pozytywnie zaopiniowała wpisanie alemtuzumabu na listę leków refundowanych do użytku szpitalnego u pacjentów z poważną postacią RRMS (co najmniej 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu roku oraz co najmniej 1 zmiana GD+) pomimo terapii I lub II linii [64].

Rekomendacje pozostałych agencji nie zawierały ograniczeń do linii leczenia. W 2014 r. PBAC wydał pozytywną opinię dotyczącą wpisania alemtuzumabu do Programu Lekowego w terapii RRMS [65]. Agencja SMC w 2014 r. rekomendowała finansowanie alemtuzumabu w leczeniu aktywnej postaci RRMS zdefiniowanej przez aktywność kliniczną i MRI [66]. Również druga brytyjska agencja – NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania leku jako opcji terapeutycznej w leczeniu aktywnej postaci RRMS w pełnym zakresie wskazań [67].

W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 13).

Tabela 13.
Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania alemtuzumabu w leczeniu RRMS

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Alemtuzumab	BR ^a	R	R	R	(R)	R

R – rekomendacja pozytywna, (R) – rekomendacja warunkowa, BR – brak rekomendacji.

a) Lek obecnie finansowany jest ze środków publicznych w populacji RES MS w ramach programu lekowego B.29 – Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G-35 [59].

4.3. Zapisy proponowanego programu lekowego

[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]		

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

W niniejszym rozdziale opisano rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w RRMS. Zaprezentowane dane dotyczące fingolimodu, natalizumabu jako opcji finansowanych ze środków publicznych w populacji po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (populacja docelowa). Rozpowszechnienia poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu stwardnienia rozlanego w Polsce oceniono na podstawie danych NFZ odnośnie realizacji programów lekowych, a także na podstawie danych pochodzących z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym (RejSM) [2, 59, 61, 68].

5.1. Dane NFZ i eksperta klinicznego odnośnie realizacji programów lekowych Fingolimod / Natalizumab

W ramach programu lekowego B.46 (**Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)**) pacjenci, u których stwierdzono brak skuteczności minimum 12-miesięcznej terapii jedną z następujących opcji terapeutycznych, tj. interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, oraz którzy spełniają kliniczne i radiologiczne kryteria aktywności choroby w ramach II linii leczenia, mogą otrzymać: **fingolimod** lub **natalizumab** (tylko pacjenci bez obecności przeciwciał anti-JCV, ograniczenie czasu trwania terapii do 60 mies.). W ramach wspomnianego programu leczenie z wykorzystaniem natalizumabu i fingolimodu mogą również otrzymywać pacjenci z RRMS z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozlanego [59].

Dane na temat realizacji programu lekowego B.46 dostępne są od 2013 roku, natomiast od 2016 roku publikowane są one z podziałem na poszczególne leki. Zgodnie z danymi NFZ na podstawie Uchwał Rad NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ na dany kwartał uzyskanymi z serwisu IKAR pro³, w 2016 roku 991 polskich pacjentów objęto programem lekowym B.46, przy czym 634 pacjentów (64%) otrzymywało fingolimod, natomiast 357 (36%) natalizumab. Dane dla 2017 wskazują na wzrost liczby pacjentów objętych programem do 1 121 pacjentów, z czego odpowiednio 719 pacjentów było leczonych fingolimodem a 402 natalizumabem (Tabela 14Wykres 4) [68].

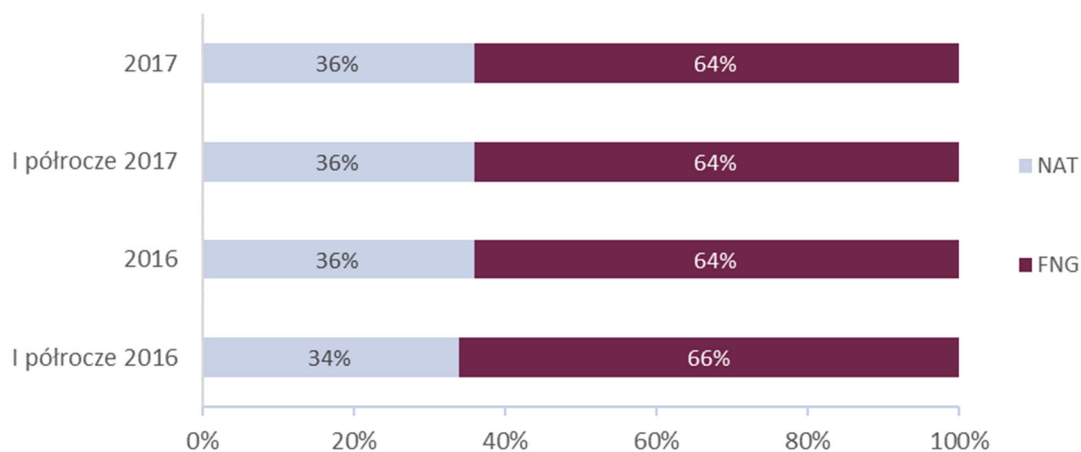
³ Interaktywne Kompedium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem – serwis umożliwiający dostęp do danych refundacyjnych i sprzedażowych.

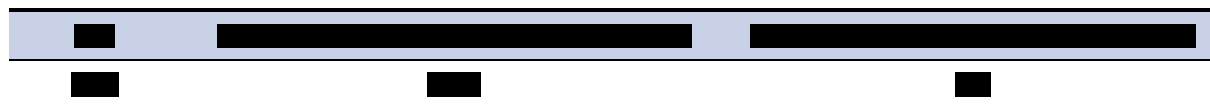
Tabela 14.
Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.46 w latach 2013-2015 [68]

Rok	n/N (%) pacjentów leczonych ^a :	
	FNG	NAT
2013 ^a	349	
2014 ^a	631	
2015 ^a	858	
I półrocze 2016	573/870 (66)	297/870 (34)
2016	634/991 (64)	357/991 (36)
I półrocze 2017	659/1033 (64)	374/1033 (36)
2017	719/1121 (64)	402/1121 (36)

a) Dane publikowane bez podziału na poszczególne opcje terapeutyczne

Wykres 4.
Odsetek pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu B.46 [68]





Natomiast na podstawie danych prezentowanych przez prof. Danutę Ryglewicz, Konsultant Krajową ds. neurologii, podczas seminarium „Innowacje w leczeniu stwardnienia rozlanego (SM) a rozwiązania systemowe- ocena dostępności w Polsce” z 26 kwietnia 2016 roku łączna liczba chorych leczonych w 2015 roku lekami drugiej linii (fingolimodem i natalizumabem) została określona na 834 chorych [70].

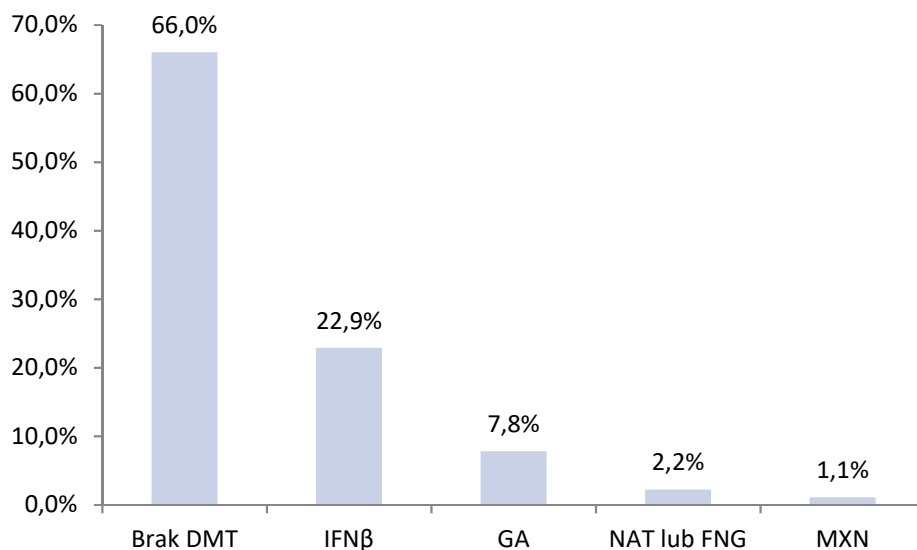
5.2. Dane pochodzące z Rejestru Chorych z Stwardnieniem Rozlanym (RejSM)

W roku 2013 utworzono ogólnopolski, internetowy rejestr pacjentów chorujących na stwardnienie rozlane – RejSM. Obecnie do rejestru mogą przystąpić samodzielnie pacjenci z obszaru całej Polski, natomiast szczegółowe dane pacjentów są wprowadzane przez klinicystów z ośrodków, zajmujących się leczeniem stwardnienia rozlanego, które położone są w województwach środkowej i wschodniej Polski [2].

W 2016 roku na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze przeprowadzono analizę częstości występowania PPMS w Polsce oraz porównanie wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych pomiędzy PPMS i RRMS. Analiza obejmowała dane dla 3 199 pacjentów ze stwardnieniem rozlanym z 7 województw (świętokrzyskiego, podlaskiego, podkarpackiego, lubelskiego, łódzkiego, małopolskiego i mazowieckiego). W analizowanej próbie pacjenci z RRMS stanowili 66,2% całej populacji badanej, przy czym autorzy pracy nie dokonali rozróżnienia w zakresie wcześniejszej terapii, w związku z czym populację tą należy uznać za populację ogólną tj. bez względu na linię leczenia [2].

Zebrane przez autorów pracy dane opisujące pacjentów z RRMS wskazują, że jedynie 34% polskich pacjentów w momencie przeprowadzania badania otrzymała terapię z wykorzystaniem DMT. Pacjenci otrzymujący terapię byli najczęściej leczeni interferonem beta (22,9%) lub octanem glatirameru (7,8%). Zaledwie 2,2% pacjentów leczonych była selektywnymi immunosupresantami (natalizumabem lub fingolimodem), a 1,1% pacjentów otrzymywała mitoksantron (Wykres 5). Dla 66% pacjentów z RRMS nie podano informacji o rodzaju leczenia, co oznacza, iż w momencie zbierania danych najprawdopodobniej nie byli poddawani aktywnej terapii skierowanej przeciwko MS [2].

Wykres 5.
Terapie pacjentów na podstawie danych z rejestru RejSM [2].



5.3. Podsumowanie

Na podstawie danych opublikowanych przez NFZ w latach 2013–2017 ustalono, że większość polskich pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia RRMS otrzymuje fingolimod (ok. 65%), natomiast pozostali stosują natalizumab (ok. 35%). Na podstawie danych opublikowanych przez NFZ w latach 2013–2017 oraz danych prezentowanych przez Konsultant Krajową ds. neurologii, prof. Danutę Ryglewicz można wnioskować, że łączna liczba chorych populacji, w której będzie stosowana technologia będzie wynosiła ok. 900-1000 osób.

Z kolei dane pochodzące z rejestru RejSM, nie pozwalają na rozłączną ocenę rozpowszechnienia natalizumabu i fingolimodu (dane dla obu leków publikowane łącznie), tym niemniej wskazują, że są to leki stosowane w Polsce 2-krotnie częściej aniżeli mitoksantron.

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel i schemat przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) oraz potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów ze RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (populacja docelowa).

W sposób niesystematyczny przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (bazy MEDLINE, The Cochrane Library). Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych badań oraz inne źródła (w tym sieć Internet). W pierwszej kolejności przeszukanie ukierunkowano na identyfikację przeglądów systematycznych, następnie na odnalezienie badań pierwotnych będących randomizowanymi próbami klinicznymi, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia opisane w tabeli poniżej (Tabela 16). W przypadku braku publikacji porównujących w sposób bezpośredni alemtuzumab z potencjalnymi komparatorami, poszukiwano również prac umożliwiających porównanie pośrednie. Do wstępnej analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji docelowej lub w populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Tabela 16.
Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej
Populacja	RRMS, niezależnie od linii leczenia
Oceniane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • ALEM • NAT, • FNG, • MXN Dawkowanie zgodne z ChPL.
Punkty końcowe	Bez ograniczeń
Metodyka	RCT
Inne	język polski, angielski

6.2. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania ww. źródeł informacji medycznej do wstępnej analizy klinicznej zakwalifikowano dwa przeglądy systematyczne: Riera 2016, Fogarthy 2016 [71, 72]. Pierwsze z opracowań dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS, z kolei w drugim dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg RRMS, dopuszczonych do obrotu przez FDA i EMA. W związku z deklarowaną datą systematycznego przeglądu literatury przypadającą na kwiecień 2015 roku w opracowaniu Riera 2016 oraz marzec 2016 roku w opracowaniu Fogarty 2016, dokonano uzupełniającego przeszukania

literatury. Ostatecznie w niniejszym rozdziale na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oraz wyszukiwania uzupełniającego zidentyfikowano 11 badań klinicznych (Tabela 18).

6.3. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

Alemtuzumab

W oparciu o przegląd systematyczny Riera 2016 dla ocenianej interwencji zidentyfikowano 3 badania: CAMMS223, CARE-MS I i CARE-MS II. We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci z RRMS, przy czym tylko w jednej z nich (CARE-MS II) uwzględniano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, natomiast w pozostałych dwóch pracach uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni. Wszystkie prace zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne, ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa alemtuzumabu względem terapii IFN β 1a sc. Analiza kryteriów włączenia pacjentów do badania CARE MS II wykazała, że uwzględniona w badaniu populacja jest nieco szersza aniżeli populacja docelowa (Rysunek 8, Tabela 17), tym niemniej autorzy wspomnianego badania przedstawili obok wyników dla całej populacji (ITT) także wyniki w subpopulacji pacjentów określanej jako *highly active*, którą stanowili pacjenci o nasilonych objawach klinicznych zdefiniowanych jako obecność ≥ 2 rzutów w ciągu roku przed randomizacją oraz aktywnością radiologiczną opisywaną jako ≥ 1 zmianą Gd+. Wyodrębnioną w ten sposób populację uznano za populację o charakterystyce zbliżonej do populacji docelowej (Rysunek 8, Tabela 17).

Fingolimod

W oparciu o przegląd systematyczny Fogarty 2016 oraz dodatkowe przeszukanie ww. źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 5 randomizowanych badań klinicznych, w których fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę oceniano względem IFN β 1a im (TRANSFORMS), IFN β 1b (GOLDEN) lub placebo (FREEDOMS, FREEDOMS II, Japanese Phase II Study). We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci z RRMS. Populacja badań dla fingolimodu to populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia DMT w MS, tylko w jednej pracy (Japanese Phase II Study) nie podano informacji na ten temat. Jedna praca w całości została zadedykowana pacjentom rasy azjatyckiej (Japanese Phase II Study). Autorzy wyżej wspomnianych badań przedstawili wyniki analizy w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie (analizy post-hoc), przy czym w żadnej z nich nie była to populacja w pełni zgodna z definicją populacji docelowej (w badaniach uwzględniono populację szerszą).

Natalizumab

W oparciu o przegląd systematyczny Fogarty 2016 oraz dodatkowe przeszukanie ww. źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2 randomizowane badania kliniczne, w których natalizumab w dawce 300 mg raz na 4 tyg. oceniano względem placebo (AFFIRM, Saida 2017). We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci z RRMS. W badaniu AFFIRM uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni, natomiast w pracy Saida 2017 zdecydowaną większość populacji stanowili pacjenci

uprzednio leczeni (88%). Dodatkowo praca Saida 2017 została przeprowadzona w populacji pacjentów rasy azjatyckiej. Zidentyfikowane prace zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa.

Mitoksantron

W wyniku przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym mitoksantron w dawce 12 mg/m² co 3 mies. oceniano względem placebo (MIMS). W badaniu uczestniczyli pacjenci z SPMS i RRMS, przy czym pacjenci z RRMS stanowili 46% całej populacji badania, a autorzy nie raportowali wyników dla populacji RRMS. Ponadto populację badania stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni. Analiza kryteriów włączenia wskazuje, że badanie to zostało przeprowadzone na populacji szerszej aniżeli populacja docelowa.

Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu dostępnych dowodów naukowych przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Rysunek 8.
Różnice w zakresie populacji pomiędzy proponowanym programem Lekowym a dostępnymi dowodami naukowymi

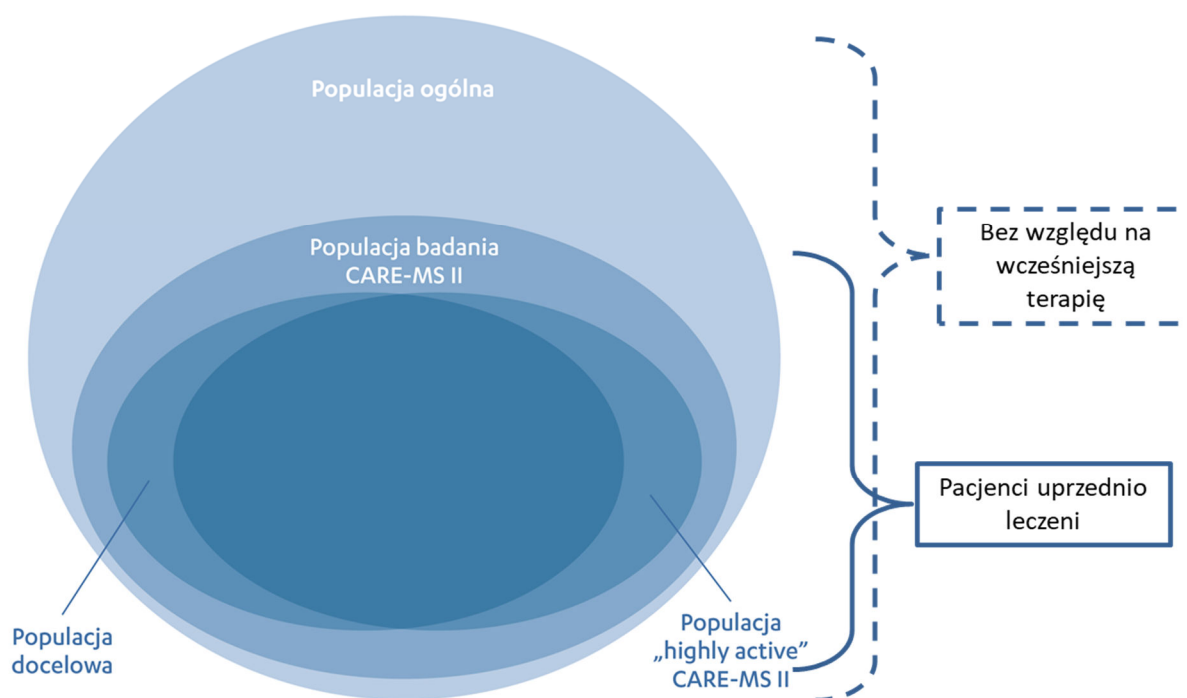


Tabela 17.
Różnice w zakresie populacji pomiędzy Programem Lekowym a dostępnymi dowodami naukowymi

Analizowany obszar	CARE MS II	CARE-MS II „highly active”	Proponowany program lekowy (Populacja docelowa)
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • ≥6 mies. (zgodnie z charakterystyką pacjentów – większość leczona >1 roku) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥6 mies. (zgodnie z charakterystyką pacjentów – większość leczona >1 roku) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 rok
	<ul style="list-style-type: none"> • IFNβ lub GA 	<ul style="list-style-type: none"> • IFNβ lub GA 	<ul style="list-style-type: none"> • IFNβ lub PegIFNβ1a lub GA lub DMF lub TFN
Objawy kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • 2 rzuty w ciągu ostatnich 24 mies., w tym ≥1 w ciągu 12 mies. • ≥1 rzut w ciągu 6 mies. terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 rzuty w ciągu 12 mies. przed randomizacją • ≥1 rzut w ciągu 6 mies. terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 rzuty umiarkowane wymagające leczenia sterydami LUB • 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia
Objawy MRI	<ul style="list-style-type: none"> • ≥9 zmian T2 (≥3 mm w 1 wymiarze) LUB • ≥1 zmiana GD+ (≥3 mm w 1 wymiarze) i ≥1 zmiana T2 w mózgu LUB • zmiana w rdzeniu kręgowym w związku z MS i ≥1 zmiana T2 w mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥9 zmian T2 (≥3 mm w 1 wymiarze) LUB • ≥1 zmiana GD+ (≥3 mm w 1 wymiarze) i ≥1 zmiana T2 w mózgu LUB • zmiana w rdzeniu kręgowym w związku z MS i ≥1 zmiana T2 w mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> • >1 nowa zmiana GD+ LUB • >2 nowe zmiany T2 (w sumie ≥9 zmian)

Tabela 18.
Charakterystyka badań dostępnych dla ocenianej interwencji i komparatorów

Badanie	Porównanie	Liczba pacjentów	Wcześniejsze leczenie [%]	Okres obserwacji [tyg.]	Metodyka	Najważniejsze oceniane PK	Ref.
Alemtuzumab							
CAMMS223	ALEM ^a vs IFNβ1a44 sc	112 ^b vs 111	0 vs 0	157	RCT, OL, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE	[73]
CARE-MS I	ALEM ^a vs IFNβ1a44 sc	376 ^e vs 187 ^e	0 vs 0	104	RCT, OL, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, NEDA	[74]
CARE-MS II	ALEM ^a vs IFNβ1a44 sc	426 vs 202	100 vs 100	104	RCT, OL, W, UR	<u>Populacja ogólna/Populacja wcześniej leczona</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, NEDA	[75]
Fingolimod							
TRANSFORMS	FNG 0,5 mg po vs IFNβ1a30 im	431 vs 435	55 vs 56	52	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, utrata ogółem, utrata z powodu AE, NEDA <u>Populacja wcześniej leczona</u> : ARR, CDP-3	[76]
FREEDOMS	FNG 0,5 mg po vs PLC	425 vs 418	43 vs 40	52	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE, rzuty wymagające podania sterydów <u>Populacja wcześniej leczona</u> : ARR, CDP-3	[77]
FREEDOMS II	FNG 0,5 mg po vs PLC	358 vs 355	74 vs 73	52	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE <u>Populacja wcześniej leczona</u> : ARR	[78]
Japanese Phase II Study	FNG 0,5 mg po vs PLC	57 vs 57	bd	52	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, utrata ogółem, utrata z powodu AE	[79]
GOLDEN	FNG 0,5 mg po vs IFNβ1bc	80 vs 28	52 vs 46	78	RCT, OL, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, utrata ogółem, utrata z powodu AE	[80]
Natalizumab							
AFFIRM	NAT 300 mg iv vs PLC	627 vs 315	0 vs 0	116	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE, NEDA	[81]
Saida 2017	NAT 300 mg iv vs PLC	47 vs 47	91 vs 85	24	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna/Populacja wcześniej leczona</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, utrata ogółem, utrata z powodu AE	[82]

Badanie	Porównanie	Liczba pacjentów	Wcześniejsze leczenie [%]	Okres obserwacji [tyg.]	Metodyka	Najważniejsze oceniane PK	Ref.
Mitoksantron							
MIMS	MXN vs PLC	28 vs 29 ^c	0 vs 0	104	RCT, DB, W, UR	<u>Populacja ogólna</u> : ARR, pacjenci wolni od rzutów, CDP-3, CDP-6, utrata ogółem, utrata z powodu AE	[83]

DB- double blind; OL – open-label; W – wieloośrodkowe; UR – układ grup równoległy;

a) ALEM podawane w postaci infuzji dożyłnej przez 2 kursy leczenia (początkowy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni, drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni podawany 12 miesięcy po początkowym kursie leczenia).

b) Do ramienia zrandomizowano 113 pacjentów, jednak u jednego z nich błędnie zdiagnozowano RRMS. Pacjent został wyłącznie uwzględniony w analizie bezpieczeństwa.

c) Dotyczy pacjentów z RRMS

..

6.4. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej

1. Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych (Riera 2016 oraz Fogarty 2016) oraz uzupełniającego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono 11 badań randomizowanych, dotyczących ocenianej interwencji oraz potencjalnych komparatorów.
2. Wśród odnalezionych doniesień naukowych znalazły się:
 - a. **3 badania dotyczące alemtuzumabu** (3 badania: ALEM vs IFN β 1a sc)
 - b. **5 badań dotyczących fingolimodu** (1 badanie: FNG vs IFN β 1a im, 3 badania: FNG vs PLC, 1 badanie: FNG vs IFN β 1b)
 - c. **2 badania dotyczące natalizumabu** (2 badania: NAT vs PLC)
 - d. **1 badanie dotyczące mitoksantronu** (1 badanie: MTX vs PLC)
3. We wszystkich odnalezionych pracach, z wyjątkiem jednej, uczestniczyli wyłącznie pacjenci z RRMS. W jednej pracy, dotyczącej mitoksantronu, pacjenci z RRMS stanowi 46% populacji badanej. Tylko jedno spośród odnalezionych badań zostało w całości przeprowadzone wśród pacjentów uprzednio leczonych i było to badanie dotyczące alemtuzumabu (CARE MS II). W pozostałych badaniach pacjentów kwalifikowano pacjentów uprzednio nieleczonych lub bez względu na historię wcześniejszego leczenia lub nie podano informacji na ten temat.
4. Analiza kryteriów włączenia oraz prezentacji wyników w badaniu CARE MS II wykazała, że populacja tego badania jest nieco szersza aniżeli definicja populacji docelowej, tym niemniej autorzy pracy przedstawili wyniki w subpopulacji pacjentów o nasilonej aktywności choroby (*highly active*), której definicja w dużej mierze odpowiadała definicji populacji docelowej (Rysunek 8, Tabela 17).
5. W przypadku pozostałych badań, głównie dotyczących fingolimodu dla wybranych punktów końcowych autorzy prezentowali dane w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze leczenie, aczkolwiek populacje te były na ogół szersze aniżeli populacja docelowa. W przypadku badań dotyczących natalizumabu dostępne jest tylko 1 badanie przeprowadzone w większości (88%) u chorych uprzednio leczonych, przy czym jest to stosunkowo niewielka próba kliniczna (<100 pacjentów) obejmująca pacjentów rasy azjatyckiej. Z kolei w przypadku mitoksantronu brak jest wiarygodnych doniesień naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku wśród pacjentów z RRMS.
6. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alemtuzumab z komparatorami, jak również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Wobec powyższego w ramach analizy klinicznej konieczne będzie porównanie pośrednie metodą MTC. Jednocześnie biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, najwłaściwszym wydaje się przeprowadzenie analizy w populacji ogólnej badań (bez względu na historię wcześniejszego leczenia), a w przypadku możliwości utworzenie sieci przejść również w populacji uprzednio leczonej (możliwie najbardziej zbliżonej do populacji docelowej).

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [84, 85].

Stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu demielinizacyjnym. Prowadzi do powstania zmian neurodegeneracyjnych, a w konsekwencji do trwałej niepełnosprawności. Zapobieganie rozwojowi kalectwa jest głównym celem leczenia MS. Biorąc pod uwagę fakt, że jest to choroba nieuleczalna, pacjenci pozbawieni są możliwości leczenia przyczynowego. Aktualnie terapia MS ograniczona jest wyłącznie do leczenia łagodzącego nasilenie rzutów, leczenia modyfikującego przebieg choroby, redukującego częstość rzutów klinicznych (terapia lekami DMT) oraz do leczenia objawowego.

Według wytycznych praktyki klinicznej u chorych z aktywną postacią MS terapia z wykorzystaniem DMT powinna zostać rozpoczęta bezzwłocznie po postawieniu diagnozy. Wytyczne praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia terapii I linii zalecają natalizumab, fingolimod lub alemtuzumabu jako leki o największym potencjalnie działaniu. Dodatkowo polskie wytyczne praktyki klinicznej PTN 2016 zakres dostępnych opcji terapeutycznych poszerzają o mitoksantron, a wytyczne NICE także o daklizumab. Warto jednak zaznaczyć, że wytyczne NICE odnośnie daklizumabu zostały opublikowane przed pojawieniem się zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa tej formy terapii. Od marca 12 marca 2018 r. podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPL zdecydował o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu daklizumabu na terenie Unii Europejskiej (lek został wycofany z obrotu ze skutkiem natychmiastowym). Decyzja ta była podyktowana odnotowaniem przypadków wystąpienia zapalenia mózgu oraz zapalenia opon mózgowych i mózgu o podłożu immunologicznym u pacjentów leczonych daklizumabem (produkt leczniczy Zinbryta®). Biorąc pod uwagę, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa tej formy terapii oraz to, że lek ten nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce uznano, że nie spełnia kryteriów komparatora dla alemtuzumabu w świetle obowiązujących wytycznych HTA i Rozporządzenia MZ. W związku z czym, w ramach analizy problemu decyzyjnego rozważane były trzy opcje terapeutyczne: fingolimod, natalizumab oraz mitoksantron.

Fingolimod jest lekiem zarejestrowanym w terapii RRMS oraz finansowanym ze środków publicznych w ramach PrL B.46 w populacji docelowej. Stosowany jest u dorosłych pacjentów bez względu na obecność przeciwciał anti-JCV oraz bez ograniczenia długości terapii. Zgodnie z danymi publikowanymi przez NFZ fingolimod jest niemal 2-krotnie częściej stosowany niż natalizumab, dla którego dane o wielkości zużycia obejmowały nie tylko pacjentów z populacji docelowej, ale również pacjentów z RES (JCV(-)). Dla fingolimodu dostępne są także dowody naukowe opisujące skuteczność wspomnianego leku w populacji pacjentów uprzednio leczonych. Wobec powyższego, **fingolimod**

spełnia kryteria (wytyczne HTA i Rozporządzenie MZ) jako komparator i w ramach analiz HTA będzie stanowił główny komparator dla alemtuzumabu.

Natalizumab również jest terapią zarejestrowaną w terapii RRMS oraz opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych w ramach PrL B.46 w populacji docelowej. Jest to opcja terapeutyczna o potencjalnie najwyższej sile działania w MS [86], tym niemniej terapia natalizumabem obarczona jest ograniczeniami wynikającymi z ryzyka wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych, głównie PML. W wyniku czego lek ten w Polsce finansowany jest w zawężonej populacji pacjentów, tj. w grupie chorych bez obecnych przeciwciał anti-JCV oraz z ograniczeniem czasu trwania terapii do 60 miesięcy. Zebrane dane nt. rozpowszechnienia poszczególnych opcji terapeutycznych wykazały, że natalizumab należy do opcji stosowanych aktualnie w polskiej praktyce klinicznej, choć z uwagi na ograniczenia w zakresie refundacji częstość jego stosowania jest niemal 2-krotnie mniejsza niż fingolimodu. Dodatkowo wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na ograniczone dowody naukowe opisujące skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu w zarejestrowanym schemacie dawkowania w populacji uprzednio leczonej⁴ - dostępna jest tylko jedna praca, w której uczestniczyła przeważająca większość pacjentów uprzednio leczonych, przy czym badanie to zostało przeprowadzone w populacji o rasie azjatyckiej. Uwzględniając powyższe argumenty, uznano, że **natalizumab spełnia kryteria (wytyczne HTA i Rozporządzenie MZ) jako komparator dla alemtuzumabu w analizach HTA i może stanowić dodatkowy komparator dla alemtuzumabu w populacji docelowej.**

Mitoksantron jest opcją terapeutyczną zarejestrowaną w leczeniu RRMS, i zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia **nie jest finansowany w ramach wykazu leków refundowanych**, tym niemniej pacjenci z MS mogą otrzymywać mitoksantron w ramach hospitalizacji, której koszt rozliczany jest w ramach JGP, np. A.36 – choroby demielinizacyjne. W populacji docelowej, w polskiej praktyce klinicznej stosowany jest jednak niemal 2-krotnie rzadziej aniżeli fingolimod i natalizumab. Mitoksantron należy do grupy leków immunosupresyjnych, cytotoksycznych o wysokim ryzyku kardiotoxyczności dlatego czas leczenia w jego przypadku ograniczony jest do 2 lat lub maksymalnej życiowej skumulowanej dawki ≤ 140 mg/m². Dodatkowo, zgodnie ze stanowiskiem AOTM z 2017 roku leczenie stwardnienia rozsianego powinno być rozpoczynane od terapii skutecznej i jednocześnie jak najmniej obciążającej, co w przypadku mitoksantronu nie jest spełnione. Stowarzyszenie ABN wskazuje, iż skuteczność kliniczna mitoksantronu nie jest wyższa od skuteczności natalizumabu czy fingolimodu. **Ponadto zgodnie z ChPL mitoksantron stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie lub nie powiodło się leczenie takimi opcjami jak fingolimod czy natalizumab.** Dodatkowo istotną kwestią są także ograniczenia w dostępności dowodów naukowych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo mitoksantronu w dawce zgodnej z ChPL – nie odnaleziono badań umożliwiających wiarygodną ocenę względnych efektów terapii pomiędzy mitoksantronem

4 Dla natalizumabu dostępne jest jedno badanie randomizowane opisujące skuteczność i bezpieczeństwo w populacji uprzednio leczonej, tj. badanie SENTINEL-1, przy czym natalizumab w ramach tej pracy stosowany był w niezarejestrowanym schemacie (NAT+IFN β vs IFN β +PLC) [87]. W związku z czym praca ta nie nadaje się do uwzględniania w potencjalnym porównaniu pośrednim i wnioskowania o względnych różnicach w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy alemtuzumabem i natalizumabem. Z kolei główne badanie rejestracyjne to badanie AFFRIM, w którym natalizumab stosowany był w monoterapii, przy czym populacja tego badania uwzględniała pacjentów uprzednio nieleczonych [81].

a alemtuzumabem. Biorąc pod uwagę powyższe **argumenty uznano, że mitoksantron nie będzie stanowił komparatora dla alemtuzumabu w ramach analiz HTA.**

Mając na uwadze powyższe, w ramach analiz HTA komparatorami dla alemtuzumabu (Lemtrada®) będą leki stanowiące aktualną praktykę kliniczną i finansowane ze środków publicznych w zakresie leczenia populacji docelowej – fingolimod (w ramach populacji docelowej) oraz natalizumab (populacja docelowa zawężona do pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV).

Tabela 19.
Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA

Terapia	Argumentacja za i przeciw uwzględnieniu terapii w gronie komparatorów	Komparator dla ALEM
Fingolimod	ZA <ul style="list-style-type: none"> • Zalecany po niepowodzeniu I linii leczenia przez polskie wytyczne praktyki klinicznej • Zarejestrowany w RRMS • Finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej • Najczęściej stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej • Dostępne dowody naukowe opisujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo w populacji RRMS uprzednio leczonej 	TAK
	PRZECIW Brak argumentów	
Natalizumab	ZA <ul style="list-style-type: none"> • Zalecany po niepowodzeniu I linii leczenia przez polskie wytyczne praktyki klinicznej • Zarejestrowany w RRMS • Finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej • Stosowany w polskiej praktyce klinicznej w populacji docelowej 	TAK
	PRZECIW <ul style="list-style-type: none"> • Dostępne dowody naukowe z ograniczeniami (jedyne badanie uwzględniające pacjentów uprzednio leczonych przeprowadzone w populacji o rasie azjatyckiej, o stosunkowo niewielkiej liczebności <100 pacjentów) • Obarczona ryzykiem istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych (PML) • Finansowany ze środków publicznych tylko w populacji RRMS bez obecności przeciwciał anti-JCV z ograniczeniem czasowym do 60 mies. 	
Mitoksantron	ZA <ul style="list-style-type: none"> • Zalecany po niepowodzeniu I linii leczenia przez polskie wytyczne praktyki klinicznej • Zarejestrowany w leczeniu RRMS • Finansowany ze środków publicznych w RRMS 	NIE
	PRZECIW <ul style="list-style-type: none"> • Lek immunosupresyjny i cytotoksyczny o wysokim ryzyku kardiotoxycywności • W populacji RRMS stosowany 2-krotnie rzadziej niż FNG i NAT (terapię kosztochłonne) • Brak wiarygodnych dowodów naukowych umożliwiających ocenę względnych efektów terapii w porównaniu do ocenianej interwencji. • Zgodnie z ChPL mitoksantron stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie lub nie powiodło się leczenie takimi opcjami jak fingolimod czy natalizumab (3 linia leczenia) 	

8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

8.1. Alemtuzumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA34 [88].

Mechanizm działania: Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko glikoproteinie CD52 znajdującej się w głównej mierze na powierzchni błony limfocytów T i B oraz w mniejszych ilościach komórek NK, monocytów i makrofagów. Po związaniu się z antygenem CD52 alemtuzumab działa na zasadzie lizy komórkowej. Mechanizm działania leku w stwardnieniu rozsianym ma najprawdopodobniej charakter immunomodulacyjny polegający na zmniejszeniu liczebności a następnie odtworzeniu populacji limfocytów [88].

Wskazania do stosowania: Alemtuzumab wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej [88].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na alemtuzumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [88].

Dawkowanie i sposób podawania: Alemtuzumab podaje się w trakcie 2 podstawowych kursów leczenia w dawce 12 mg/dobę w postaci infuzji dożyłnej. Pierwszy kurs obejmuje podawanie 12 mg/dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg). Drugi kurs leczenia należy rozpocząć 12 mies. po zakończeniu pierwszego kursu. Zalecane jest wówczas podanie alemtuzumabu w dawce 12 mg/dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg). W razie potrzeby u pacjentów ze stwierdzoną aktywnością choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych możliwe jest podanie dwóch dodatkowych kursów leczenia. Trzeci lub czwarty kurs podawany jest w dawce 12 mg/dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu wcześniejszego kursu leczenia [88].

Bezpośrednio przed podaniem leku przez pierwsze 3 dni każdego kursu należy stosować premedykację kortykosteroidami, a przez cały kurs leczenia i co najmniej miesiąc po zakończeniu leczenia doustną profilaktykę zakażenia wirusem *Herpes*. Rozważyć można również premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub przeciwgorączkowymi [88].

Zdarzenia niepożądane: W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 20).

Tabela 20.
Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym [88]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, reakcje związane z infuzją (ból głowy, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, wysypka, świąd, gorączka, zmęczenie);
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatki wynik na obecność przeciwciał przeciw tarczycowym, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, niedoczulica, parestezja, drżenie, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, kołatanie serca, nadciśnienie, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwiomocz, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, słuczenia, reakcje związane z infuzją (bezsenna, zawroty głowy, zaburzenia smaku, tachykardia, bradykardia, niedociśnienie, duszność, niestrawność, uogólniona wysypka, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, ból)

Status rejestracyjny: Alemtuzumab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Genzyme Therapeutics Ltd 12 września 2013 r. pod nazwą handlową Lemtrada®. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania [88].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy finansowany jest ze środków publicznych w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci MS (populacja RES) w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35). Produkt wydawany jest bezpłatnie [59].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Lemtrada® (Genzyme Therapeutics Ltd) [62]

8.2. Fingolimod

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27 [89].

Mechanizm działania: Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. W wyniku czynnościowego antagonizmu na receptory znajdujące się na limfocytach fingolimod powoduje ich redystrybucję poprzez blokowanie zdolności do wyjścia limfocytów z węzłów chłonnych. W konsekwencji zmniejszone jest przenikanie chorobotwórczych limfocytów do OUN, a tym samym zmniejsza się proces zapalny uszkadzający tkankę nerwową [89].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Gilenya® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

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

lub

- z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [89].

Przeciwwskazania: Rozpoznany zespół niedoboru odporności, pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością, również obecnie przyjmujący leki immunosupresyjne lub ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia), ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica), potwierdzone aktywne choroby nowotworowe, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), nadwrażliwość na fingolimod lub którąkolwiek z substancji pomocniczych [89].

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecane dawkowanie fingolimodu to jedna kapsułka w dawce 0,5 mg na dobę. Lek należy stosować doustnie, z posiłkiem lub między posiłkami. U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub cukrzycą należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya®.

W trakcie rozpoczynania leczenia, jak również w przypadku przerywania leczenia (na co najmniej 1 dzień podczas pierwszych 2 tyg. leczenia, ponad 7 dni w 3. i 4. tyg. leczenia lub ponad 2 tyg. po jednym mies. leczenia) zalecane jest szczególne monitorowanie pacjenta. Gdy przerwa w leczeniu trwała krócej niż okres wyżej wymieniony, terapię należy kontynuować [89].

Zdarzenia niepożądane: W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 21).

Tabela 21.
Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym Gilenya® [89]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej);
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenia herpes wirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, rak podstawnokomórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi;

Status rejestracyjny: Lek został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 17 marca 2011 r. pod nazwą handlową Gilenya®. Ostatniego przedłużenia dokonano 23 listopada 2015 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania [89].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46. w „Leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii

lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego”. Produkt wydawany jest bezpłatnie [59].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Gilenya® (Novartis Europharm Limited) [62]

8.3. Natalizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23 [90].

Mechanizm działania: Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z integryną ludzką na powierzchni każdego typu limfocytów poza neutrofilami. Wiążąc się z podjednostką α natalizumab zakłóca interakcje pomiędzy integrynami a cząsteczkami adhezji międzykomórkowej naczyń, cząsteczkami adhezji błon śluzowych lub ligandami. W wyniku tego, zapobiega przenikaniu limfocytów do tkanek zapalnych i w dalszym etapie interakcjom pomiędzy leukocytami, zmniejszając tym samym reakcję zapalną w chorobowo zmienionych tkankach [90].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Tysabri® wskazany jest do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem β lub octanem glatirameru (pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmienionym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tym w poprzednim roku).

lub

- Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż. z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI [90].

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na natalizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych (w tym pacjenci z upośledzoną odpornością, również obecnie przyjmujący leki immunosupresyjne lub ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia

mitoksantronem lub cyklofosfamidem). Natalizumab przeciwwskazany jest u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat [90].

Dawkowanie i sposób podawania: Natalizumab podaje się dożylnie raz na 4 tygodnie w dawce 300 mg. Przed podaniem lek należy rozcieńczyć według zaleceń. Wlew należy prowadzić przez ok. 1 h. W trakcie podania oraz 1 h po jego zakończeniu należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku objawów nadwrażliwości. Leku nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

U pacjentów w wieku >65 lat nie jest zalecane stosowanie tego produktu. Ostrożność przy kontynuacji leczenia zalecana jest w przypadku pacjentów, u których poprawa terapeutyczna trwała krócej niż 6 miesięcy [90].

Zdarzenia niepożądane: W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 22).

Tabela 22.
Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym Tysabri® [90]

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, dreszcze, gorączka, zmęczenie

Status rejestracyjny: Natalizumab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Limited 27 czerwca 2006 r. pod nazwą handlową Tysabri®. Ostatniego przedłużenia dokonano 18 kwietnia 2016 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania [89].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46 w Leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35) wśród pacjentów bez stwierdzonej obecności przeciwciał JCV. Produkt wydawany jest bezpłatnie [59].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Tysabri® (Biogen Idec Limited) [62]

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

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

Wytyczne praktyki klinicznej, a w szczególności polskie zalecenia PTN 2016 pozycjonują alemtuzumab jako preparat o wysokiej aktywności działania w terapii II linii, który podaje się w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej.

Mając na uwadze powyższe populacja docelowa, która może odnieść największe korzyści z leczenia zgodnie z brzmieniem proponowanego PrL, stanowią pacjenci spełniający następujące kryteria:

- wiek od 18 roku życia;
- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (nawracająco-ustępującej) oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010)
- pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:
 - 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 liczby układów funkcjonalnych) lub
 - 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
 - b. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

9.2. Interwencja

Alemtuzumab (Lemtrada®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL obejmującym 2 podstawowe kursy leczenia w postaci infuzji dożylniej:

- początkowy kurs 12 mg/dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg),
- drugi kurs leczenia 12 mies. po zakończeniu początkowego kursu – 12 mg/dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg).

W razie potrzeby można rozważyć podanie dwóch dodatkowych kursów leczenia:

- trzeci i czwarty kurs podawane najwcześniej 12 mies. po wcześniejszym kursie leczenia ostatniego kursu – 12 mg/dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg), u pacjentów, u których stwierdzono aktywność choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych.

Niewątpliwie dodatkową zaletą alemtuzumabu, odróżniającą go od innych opcji terapeutycznych jest schemat dawkowania – lek podawany jest w dwóch początkowych kursach leczenia (przez odpowiednio 5 i 3 dni w odstępie 12 miesięcy) z możliwością rozważenia dwóch dodatkowych kursów w przypadku wystąpienia objawów aktywności choroby. Terapia podstawowa obejmuje zatem 2 początkowe kursy leczenia przez 2 lata, podczas których wymagane jest podanie tylko 8 fiolek leku. Dostępne dane wskazują, że u większości pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu dwa kursy leczenia alemtuzumabem są wystarczające do zapewnienia kontroli choroby nawet przez okres 6 lat od podania ostatniego kursu leczenia (łącznie 7 lat), zaś u pacjentów bez względu na wcześniejsze leczenie – do 9 lat od ostatniego podania (łącznie 10 lat), przy czym różnica długoterminowej skuteczności wynika głównie z czasu jaki upłynął od momentu zakończenia faz głównych badań klinicznych dla alemtuzumabu w poszczególnych populacjach pacjentów (najdłuższe dostępne okresy obserwacji) [3, 4].

9.3. Komparatory

- **Fingolimod (Gilenya®)** w dawce 0,5 mg na dobę stosowany doustnie;
- **Natalizumab (Tysabri®)** 300 mg w podaniu dożylnym raz na 4 tyg. (w populacji bez obecności przeciwciał – JCV(-));

Uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w Rozdz. 7.

W związku z brakiem badań randomizowanych porównujących bezpośrednio alemtuzumab z fingolimodem i natalizumabem w ramach analizy klinicznej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem metody MTC. Jako komparatory dodatkowe – umożliwiające utworzenie sieci przejść zostaną uwzględnione opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce w dawkach zgodnych z ChPL:

- Teryflunomid (Aubagio®) w dawce 14 mg na dobę stosowany doustnie,
- Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w dawce 240 mg dwa razy na dobę stosowany doustnie,
- Octan glatirameru (Copaxone®) w dawce 20 mg/ml w podaniu podskórnym raz dziennie oraz 40 mg/ml w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu
- Interferon β -1a (Rebif®) w dawce 44 μ g w podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu,
- Interferon β -1a (Avonex®) w dawce 30 μ g w podaniu domięśniowym raz w tygodniu,
- Interferon β -1b (Betaferon®, Extavia®) w dawce 250 μ g w podaniu podskórnym co drugi dzień,
- Pegylowany interferon β -1a (Plegridy®) w dawce 125 μ g w podaniu podskórnym co 2 tyg., oraz
- Placebo

9.4. Punkty końcowe

W ramach porównania bezpośredniego alemtuzumabu z IFN β 1a sc zostanie przeprowadzona ocena punktów końcowych odnoszących się do:

- rzutów choroby (ARR, pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów);
- niepełnosprawności (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);
- zmian w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji mięszu mózgu);
- aktywności choroby (pacjenci wolni od aktywności klinicznej, pacjenci wolni od aktywności MRI, pacjenci wolni od aktywności klinicznej i MRI – NEDA);
- jakości życia;
- bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).

W ramach porównania pośredniego alemtuzumabu względem wskazanych komparatorów ocenione zostaną punkty końcowe dotyczące:

- rzutów choroby (ARR, pacjenci wolni od rzutu MS, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, rzuty z powikłaniami oraz rzuty z towarzyszącą zmianą EDSS);
- niepełnosprawności (CDP-3 i CDP-6);
- aktywności choroby (NEDA);
- bezpieczeństwa terapii (utrata ogółem, utrata z powodu AE).

9.5. Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne, umożliwiające utworzenie sieci przejść pomiędzy ocenianą interwencją a wskazanymi komparatorami.
- Badania nieeksperymentalne opisujące efektywność rzeczywistą ocenianej interwencji względem wskazanych komparatorów (badania typu H2H).
- Opracowania wtórne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem wskazanych komparatorów.

10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa alemtuzumabu względem wskazanych komparatorów, stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanych ze środków publicznych. Populację docelową dla niniejszej terapii stanowią pacjenci z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu, która w sposób szczegółowy została zdefiniowana w Rozdz. 9.1 i jest zgodna z zapisami proponowanego PrL.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie alemtuzumabu z fingolimodem i natalizumabem. Wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, że bezpośrednie wnioskowanie o efektywności klinicznej alemtuzumabu względem komparatorów na podstawie dostępnych badań RCT nie będzie możliwe, ponadto ze względu na brak badań ze wspólną grupą referencyjną – nie będzie również możliwe porównanie pośrednie metodą Buchera. W związku z tym, poszukiwane będą prace umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona także poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych opublikowanych na stronach EMA oraz FDA.

10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) stosowanego u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. W ramach analizy ekonomicznej zostaną porównane koszty i efekty zdrowotne ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnych.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej będzie zależęć od wniosków z analizy klinicznej. W przypadku wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy alemtuzumabem a komparatorami, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), zaś wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz wyniki analiz kosztów-użyteczności (CUR, ICUR). Dodatkowo przedstawione zostaną wyniki analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA), gdzie ocenianym efektem zdrowotnym będą uzyskane lata życia. W przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimisation Analysis*, CMA).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia przewlekły charakter jednostki chorobowej oraz fakt, iż wyniki i koszty różniące ocenianych interwencji będą ujawniać się w ciągu całego życia chorego. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo zostaną przeprowadzone obliczenia przy uwzględnieniu perspektywy społecznej, z uwagi na fakt, że progresja niepełnosprawności generuje wysokie koszty pośrednie. Te wynikają m.in. z braku aktywności chorych z rynku pracy czy potrzeby zapewnienia stałej opieki.

W ramach analizy zostanie przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone będzie największą niepewnością. Ponadto, zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy ekonomicznej zostanie przeprowadzone wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej. Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT, jak również spełnione zostaną warunki przedstawione w/w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA.

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lemtrada® w terapii dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Dodatkowo zostaną przeprowadzone obliczenia z perspektywy społecznej.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym analiza wpływu budżet opracowana zostanie w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Lemtrada® będzie finansowana ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego począwszy od połowy 2018 roku.

W ramach analizy wpływu na budżet określona zostanie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane rozpowszechnienie alemtuzumabu w tej populacji. W analizie zostaną uwzględnione

następujące kategorie: koszty leków immunomodulujących oraz związane z ich podaniem, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Koszty w analizie wpływu na budżet będą przyjęte zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

W ramach analizy BIA wyznaczone zostaną wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, tj. braku finansowania preparatu Lemtrada® w populacji docelowej analizy oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego preparatu. W scenariuszu nowym założone zostanie, że preparat Lemtrada® dostępny będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

10.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Pacjenci z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu – szczegółowa definicja populacji docelowej Rozdz. 9.1
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL • Natalizumab w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL
Punkty końcowe	<p>Porównanie bezpośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzuty choroby (ARR, pacjenci z rzutem, pacjenci z rzutem wymagającym podania sterydów, pacjenci z rzutem wymagającym hospitalizacji, pacjenci wolni od rzutów); • niepełnosprawność (utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDP-3 i CDP-6, utrwalona poprawa przebiegu MS w czasie 3 i 6 miesięcy – CDI-3 i CDI-6, zmiana stopnia niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC); • zmiany w obrazowaniu MRI (pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami T2, pacjenci ze zmianami Gd+, zmiana objętości ognisk T2, zmiana objętości frakcji mięszu mózgu); • aktywność choroby (pacjenci wolni od aktywności klinicznej, pacjenci wolni od aktywności MRI, pacjenci wolni od aktywności klinicznej i MRI – NEDA); • jakość życia; • bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa).
	<p>Porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzuty choroby (ARR, pacjenci wolni od rzutu MS, rzuty wymagające podania sterydów, rzuty wymagające hospitalizacji, rzuty z powikłaniami oraz rzuty z towarzyszącą zmianą EDSS); • niepełnosprawność (CDP-3 i CDP-6); • aktywność choroby (NEDA); • bezpieczeństwo terapii (utrata ogółem, utrata z powodu AE).
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE ogółem • Szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

Obszar analizy		Szczegóły
	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • lata życia, • QALY, • koszty leków, • koszty całkowite, • koszt uzyskania jednego QALY / roku życia (CUR / CER), • inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności / kosztów-efektywności (ICUR / ICER), • ceny progowe
	Analiza kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodny z odnalezionymi doniesieniami naukowymi
Horyzont czasowy	Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • Dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	<ul style="list-style-type: none"> • 2 lata

11. BIBLIOGRAFIA

1. Życie z SM. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/przydatne_informacje,109.asp (17.10.2017).
 2. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 17(1):5–14.
 3. Singer B. (2017) Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study) - Poster P736. *ECTRIMS* P736.
 4. Selmaj KW, Habek M, Bass A, Brassat D, Brinar V. (2016) Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: follow-up from the CAMMS223 study - Poster (P679). *Multiple Sclerosis Journal* 22:(S3) 325–326.
 5. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Wytyczne PTN. Leczenie stwardnienia rozlanego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
 6. Gajewski P. *Interna Szczeklika 2016*. Kraków.
 7. Sammarco C, Logan D, Remington G. (2013) Multiple sclerosis: The nurse practitioner's handbook. National MS Society.
 8. Guzik A, Kwolek A. (2015) Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozlanego w Polsce i na świecie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 1:55–62.
 9. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). (2013) Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Dostęp: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (26.9.2017).
 10. Atlas of MS 2013. Dostęp: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> (26.9.2017).
 11. (2013) Multiple sclerosis international statistics on mortality and affected populations. Dostęp: <http://global-diseases.healthgrove.com/l/164/Multiple-Sclerosis> (26.9.2017).
 12. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2010) Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol. Neurochir. Pol.* 44(5):443–452.
 13. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 51(1):82–85.
 14. AOTMiT. (2017) Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf (16.11.2017).
 15. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozlane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91–97.
 16. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego. Epidemiologia. Dostęp: https://ptsr.org.pl/sm_w_liczbach,107.asp (25.9.2017).
 17. Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym (RejSM). Stwardnienie rozlane. Dostęp: http://home.agh.edu.pl/~rejsm/pdf/epidemiologia_sm.pdf (26.9.2017).
 18. Cendrowski W. (2016) Survival in multiple sclerosis correlates to the level of hygiene and mortality. *Aktualności Neurologiczne* 16(1):4–8.
-
20. Milo R, Kahana E. (2010) Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews* 9:A387–A394.
 21. Tullman M. (2013) Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *The American Journal of Managed Care* 19(2):S15–S20.
 22. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. (2017) The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the Multiple Sclerosis Coalition. MS Coalition.
 23. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
 24. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. (2002) New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neuroscience* 3(4):291–301.

25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 69(2):292–302.
26. Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17:162–173.
27. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452.
28. Rejestr chorych ze stwardnieniem rozlanym - Stwardnienie rozlane. Dostęp: http://home.agh.edu.pl/~rejsm/pdf/epidemiologia_sm.pdf (27.11.2017).
29. Julian LJ. (2012) Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozlanym. *Neurologia po dyplomie* 7(1):21–32.
30. Sclerose en plaques - en images. Dostęp: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques> (27.11.2017).
31. (2016) Disease modifying therapies (DMTs) for MS. MS Society Dostęp: https://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Disease%20Modifying%20Therapies%20%28DMTs%29%20August%202016a_0.pdf.
32. Kieseier BC, Jeffery DR. (2010) Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 3(5):277–291.
33. Fundacio GAEM MS Research. MS Suffers: A historical chronology of multiple sclerosis. Dostęp: <https://fundaciongaem.org/en/ms-sufferers/> (13.11.2017).
34. (2018) Zinbryta (daklizumab beta): zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej. Dostęp: www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Zinbryta_Komunikat_DHCP.pdf (13.3.2018).
35. Bergamaschi R. (2007) Prognostic factors in multiple sclerosis. *International Review of Neurobiology* 79:423–447.
36. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. (2002) Wytyczne AAN. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 58(2):169–178.
37. Goodin DS. (2008) Wytyczne AAN. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis. Update and clinical implications. *Neurology* 71(24):S8–S13.
38. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. (2008) Wytyczne AAN. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 71:766–773.
39. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. (2003) Wytyczne AAN. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 61:1332–1338.
40. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor P. (2010) Wytyczne AAN. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 74:1463–1470.
41. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A. (2015) Wytyczne ABN. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical Neurology* 15(4):273–279.
42. (2013) Wytyczne CADTH. Recommendations for drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf (10.10.2017).
43. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F. (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 25(2):215–237.
44. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. (2008) Wytyczne EMSP. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *Journal of Neurology* 255(10):1449–1463.
45. (2014) Wytyczne NHS England. Clinical Commissioning Policy: Disease modifying therapies for patients with multiple sclerosis (MS). Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf> (10.10.2017).
46. NICE. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index> (6.2.2018).
47. (2002) Wytyczne NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf-2294513294533> (10.10.2017).
48. (2007) Wytyczne NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82598138383813> (5.9.2017).

49. (2012) Wytyczne NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82600491525829> (5.9.2017).
50. (2014) Wytyczne NICE. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602480191173> (10.10.2017).
51. (2014) Wytyczne NICE. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669> (10.10.2017).
52. (2014) Wytyczne NICE. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/alemtuzumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602423084229> (5.9.2017).
53. (2017) Wytyczne NICE. Daclizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/resources/daclizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82604779585477> (10.10.2017).
54. (2007) Wytyczne NMSS. Disease management consensus statement. Dostęp: http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/ExpOp_Consensus.pdf (10.10.2017).
55. (2004) Wytyczne NMSS. Changing therapy in relapsing multiple sclerosis: Considerations and recommendations of a Task Force of the National Multiple Sclerosis Society. Dostęp: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Clinical_Bulletin_Changing-Therapy-in-Relapsing-MS.pdf (10.10.2017).
56. (2017) Alert EMA: PRAC recommends further restrictions for multiple sclerosis medicine Zinbryta due to risk of serious liver damage. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/10/news_detail_002837.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (14.2.2018).
57. Alert EMA: Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/11/news_detail_002845.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (14.2.2018).
58. (2018) EMA recommends immediate suspension and recall of multiple sclerosis medicine Zinbryta. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002920.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (13.3.2018).
59. Obwieszczenie Ministra z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2018/02/solr-zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
60. NFZ. (2016) JGP. Katalog: A - choroby układu nerwowego. A36 - choroby demielinizacyjne. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=jEB9ot9FWHw%3d>.
61. (2017) Zarządzenie nr 75/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752016dgl,6519.html> (2.10.2017).
62. (2017) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/journal/3754.
63. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf> (5.9.2017).
64. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/lemtrada_summary_ct14394.pdf (5.9.2017).
65. (2014) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/positive-recommendations.docx> (23.1.2018).
66. (2014) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alemtuzumab_Lemtrada_FINAL_April_2014_amended_24.04.14_02.07.14_for_website.pdf.
67. (2014) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparate Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/chapter/1-Guidance>.
68. HTA Consulting. (2017) Raport IKAR pro odnośnie realizacji programu lekowego B.46.
69. NFZ. (2017) Odpowiedź NFZ w sprawie liczebności pacjentów z rozpoznaniem G35 i w programie lekowym B.46.

70. Ryglewicz D. Stwardnienie rozsiane. Diagnostyka i leczenie w Polsce.
71. Riera R, Porfirio GJ, Torloni MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis The Cochrane Collaboration (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2016.
72. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. (2016) Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 9:23–30.
73. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 359:1786–1801.
74. Cohen JA, Coles, AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox E. (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 380:1819–1828.
75. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1829–1839.
76. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):402–415.
77. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 362(5):387–401.
78. Calabresi PA, Radue EW, Goodin DS, Jeffery DR, Rammohan KW. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology* 13:545–556.
79. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T. (2012) A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(9):1269–1277.
80. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP. (2017) Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of Neurology* 264:2436–2449.
81. Polman CH, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 354:899–910.
82. Saida T, Kira J, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y. (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 11:25–31.
83. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung H. (2005) Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 65(5):690–695.
84. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
85. 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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
86. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. (2015) Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9.:
87. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi P., Confavreux C, Galetta S, Radue EW, Lublin FD. (2006) Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 354:911–923.
88. ChPL Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf.
89. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (5.9.2017).
90. ChPL Tysabri (natalizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (5.9.2017).

12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

12.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 r. z. z głównym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego w latach 2012–2016 w zależności od płci (dane na podstawie AWA dla fingolimodu [14])..	19
Tabela 2.	Dane epidemiologiczne pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (dane na podstawie AWA dla fingolimodu [14]).....	19
Tabela 3.	Rozpoznanie MS wg kryteriów McDonalda (2010) [25].....	24
Tabela 4.	Skala EDSS [27].....	25
Tabela 5.	Leki modyfikujące przebieg MS [31].....	28
Tabela 6.	Czynniki prognozujące wczesną niepełnosprawność i/lub szybką progresję choroby [35].....	29
Tabela 7.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w stwardnieniu rozsianym.....	30
Tabela 8.	Zalecane opcje terapeutyczne po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia RRMS	35
Tabela 9.	Leki wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii RRMS niezależnie od linii leczenia i przebiegu choroby.....	35
Tabela 10.	Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej.....	37
Tabela 11.	Status rejestracyjny i refundacyjny preparatów wykorzystywanych w Polsce w leczeniu poszczególnych postaci MS [59, 61, 62].....	40
Tabela 12.	Cena preparatów Gilenya® oraz Tysabri® w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych [59].....	41
Tabela 13.	Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie finansowania alemtuzumabu w leczeniu RRMS	42
Tabela 14.	Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.46 w latach 2013-2015 [68].....	47
Tabela 15.	Dane NFZ odnośnie liczby unikalnych pacjentów z rozpoznaniem G35 oraz tych którzy podjęli terapię [69].....	47
Tabela 16.	Kryteria włączenia badań do wstępnej analizy klinicznej.....	50
Tabela 17.	Różnice w zakresie populacji pomiędzy Programem Lekowym a dostępnymi dowodami naukowymi	53
Tabela 18.	Charakterystyka badań dostępnych dla ocenianej interwencji i komparatorów	54
Tabela 19.	Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA.....	59
Tabela 20.	Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym [88]	61
Tabela 21.	Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym Gilenya® [89].....	62
Tabela 22.	Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym Tysabri® [90].....	64
Tabela 23.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	70

12.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Postacie stwardnienia rozsianego. Zmodyfikowano na podstawie Sammarco 2013 [7]....	13
Rysunek 2.	Wskaźnik chorobowości według atlasu MSIF (2013 r.) [9]	15
Rysunek 3.	Wskaźniki umieralności na świecie z powodu stwardnienia rozsianego [11].....	15
Rysunek 4.	Patogeneza stwardnienia rozsianego (zmodyfikowano na podstawie Hemmer 2002 [24])	22
Rysunek 5.	Uproszczona skala EDSS (zmodyfikowano na podstawie Medipedia [30]).....	25
Rysunek 6.	Terapie wdrażane do leczenia MS [33]	28
Rysunek 7.	Leczenie MS wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.....	32

Rysunek 8. Różnice w zakresie populacji pomiędzy proponowanym programem Lekowym a dostępnymi dowodami naukowymi 52

12.3. Spis wykresów

Wykres 1. Najwyższe wartości wskaźników umieralności z powodu stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców ogółem [11] 16

Wykres 2. Najwyższe wartości wskaźników umieralności z powodu stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców w zależności od płci [11]..... 16

Wykres 3. Wskaźnik zapadalności na RRMS na 100 tys. mieszkańców w poszczególnych województwach 18

Wykres 4. Odsetek pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu B.46 [68]..... 47

Wykres 5. Terapie pacjentów na podstawie danych z rejestru RejSM [2]. 49