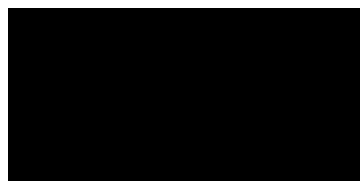




**PRODUKT LECZNICZY TYSABRI® (NATALIZUMAB PODAWANY
PODSKÓRNIE) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII
LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ
CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, kwiecień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp.z.o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	17
2.3. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA CHOROBY I ROKOWANIE	19
2.4. ROZPOZNAWANIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO	21
2.5. CEL I METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE	23
2.6. MONITOROWANIE POSTĘPÓW CHOROBY I LECZENIA.....	29
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	34
2.8. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	40
2.9. OBCIĄŻENIE CHOROBA, JAKOŚĆ ŻYCIA I NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE.....	41
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	46
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	49
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	50
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	52
6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	54
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	56
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	56
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATOR W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	59
8. BIBLIOGRAFIA	64
9. SPIS TABEL.....	69
10. ANEKS	70
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI®	70
10.2. ANKIETA ZGODNOŚCІ Z WYTYCZNYMI AOTMiT	86

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annual relapse rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	ang. <i>Clinically isolated syndrome</i> ; Zespół klinicznie izolowany
CS-1	Alternatywnie uformowana domena fibronektyny – segment łączący 1
DMT	ang. <i>Disease modifying therapy</i> ; Leczenie modyfikujące przebieg choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FAMS	ang. <i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i> ; Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSS	ang. <i>Fatigue Severity Scale</i> ; Skala Ciężkości Zmęczenia
GA	Octan glatiramery
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IFNβ	Interferon β
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
JCV	Wirus Johna Cunninghama
MadCAM-1	Adresyna - cząsteczka adhezyjna błon śluzowych 1
MCS	Ogólne funkcjonowanie psychiczne
MRI	Rezonans magnetyczny
MSCF	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Skala oceny stanu funkcjonalnego
MSIS-29	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i> ; Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych
MSQoL-54	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> ; Test dodawania ze słuchu
PCS	Ogólne funkcjonowanie fizyczne
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PO	Poziom odpłatności
PPMS	ang. <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> ; Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego
RES	ang. <i>Rapidly evolving severe multiple sclerosis</i> ; Postać agresywna RRMS
RRMS	ang. <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego.
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SM	ang. <i>Sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozlane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SOT	ang. <i>Suboptimal therapy group</i> ; Populację pacjentów nieodpowiadającą na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
T25FW	Test szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
VCAM-1	Cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń 1
WLF	Wysokość limitu finansowania

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [83]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®, 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego.

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi natalizumab do podania podskórnego (produkt leczniczy Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie) zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri®;

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) stanowi natalizumab w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: zmiany w obrazie MRI (łączna średnia liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI, zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2), roczny wskaźnik rzutów, zmiana stopnia niepełnosprawności (oceniana w skali EDSS, MSFC oraz za pomocą innych testów oceniających dysfunkcje neurologiczne), odsetek pacjentów z nawrotami, immunogenność (odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab). Natomiast poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie profilu bezpieczeństwa będą: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że komparatorem dla analizowanej interwencji jest natalizumab podawany w formie dożylniej, zdecydowano również o przedstawieniu danych dotyczących profilu farmakokinetycznego oraz farmakodynamicznego analizowanych opcji terapeutycznych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex, SM*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym [3].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje stwardnienie rozsiane pod kodem ICD-10 G35 [4].

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

- **rzutowo-remisyjną (RRSM)** – występująca najczęściej (około 71% wszystkich chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce, według danych epidemiologicznych z 2008 roku), w tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów choroby;
- **pierwotnie postępującą (PPSM)** – około 8,4% diagnozowanych przypadków; w tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego; tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego;
- **wtórnie postępującą (SPSM)**, rozwijającą się w przebiegu RRSM – około 16,8% diagnozowanych przypadków; ta postać jest wypadkową postaci RRSM i PPSM, w tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego;
- **postępującą z nakładającymi się rzutami** – ta postać obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie [3], [8], [9].

Etiopatogeneza stwardnienia rozsianego wciąż nie została w pełni wyjaśniona. Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. Ważną rolę w patomechanizmie prowadzącym do rozwoju stwardnienia rozsianego odgrywają: zakażenie wirusem Epsteina i Barr, światło słoneczne (wysoka szerokość geograficzna/mała ekspozycja na światło słoneczne), palenie papierosów, małe stężenie witaminy D w surowicy, otyłość w wieku nastoletnim oraz indywidualne predyspozycje genetyczne (rodzinne występowanie tego schorzenia oraz związki choroby z układem zgodności tkankowej HLA [12], [6], [7]).

W przypadku SM objawy i oznaki choroby są bardzo różnorodne i są rezultatem wieloogniskowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [12]. Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów OUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie.

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja) [3].

Wyleczenie SM jest niemożliwe, zatem pacjent będzie się zmagał z chorobą przez całe swoje życie. Jest to choroba, która może znacznie obniżyć jakość życia i utrudniać normalne funkcjonowanie. Przewidzenie progresji choroby jest bardzo trudne, czasem niemożliwe, gdyż jest to kwestią indywidualną. Rokowania zależą głównie od fazy zachorowania, w jakiej pacjent się znajduje [10]. Z badań wynika, że większość chorych na SM ma podobną długość życia do osób niechorujących na stwardnienie. Powikłania, jakie mogą wystąpić w wyniku chorowania to najczęściej niedowład kończyn dolnych, skurcze i osłabienie mięśni, wahania nastroju, depresja, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia wypróżniania i oddawania moczu [10].

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Stwardnienie rozsiane rozpoznaje się w większości przypadków, na podstawie wywiadów (rozmowy z chorym) i pogłębionego badania neurologicznego. Zaleca się również przeprowadzenie dodatkowych badań, z których najważniejszym i obecnie stosowanym rutynowo jest rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego, tj. mózgu i rdzenia kręgowego [13]. Za pomocą MRI wykryć można nawet bardzo małe ogniska demielinizacji (okrągłe lub owalne jasne ogniska o dużej intensywności sygnału). Zastosowanie w diagnostyce SM rezonansu magnetycznego jest ważne także dlatego, że za pomocą tej bardzo czułej i spektakularnej metody można wykryć inne niedemielinizacyjne przyczyny występujących objawów. Dokładność MRI jest bardzo duża i wynosi ponad 90%.

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego



U każdego chorego z SM rutynowo wykonuje się nakłucie lędźwiowe i bada pobrany płyn rdzeniowo-mózgowy. Niestety, w przypadku SM nie ma jednak patognomicznych (tj. typowych dla określonej choroby) zmian w płynie. Nie mniej ważna jest ocena zawartości w płynie immunoglobuliny G (IgG), ponieważ jej stężenie w płynie rdzeniowo-mózgowym koreluje dodatnio z ciężkością choroby [12].

Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania [20]. Jednak biorąc pod uwagę bardzo szybki rozwój metod leczenia stwardnienia rozsianego (obecnie dostępnych jest 11 klas leków modyfikujących przebieg choroby), coraz częściej za cel terapii przyjmuje się zdefiniowany brak jawnej aktywności choroby (ang. *no evident disease activity*) [21].

W stwardnieniu rozsianym nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też nie jest możliwe całkowite wyleczenie chorego. Podstawę postępowania stanowi edukacja, profilaktyka, podejście wielodyscyplinarne oraz interwencje podejmowane samodzielnie przez chorego. Edukacja ma kluczowe znaczenie, ponieważ bez wiedzy i zrozumienia natury choroby pacjenci nie będą w stanie odgrywać kluczowej roli w procesie leczenia. Chorych należy zachęcać do zdrowego odżywiania i regularnego wysiłku fizycznego, który jest szczególnie istotny dla zachowania długotrwałej sprawności [7].

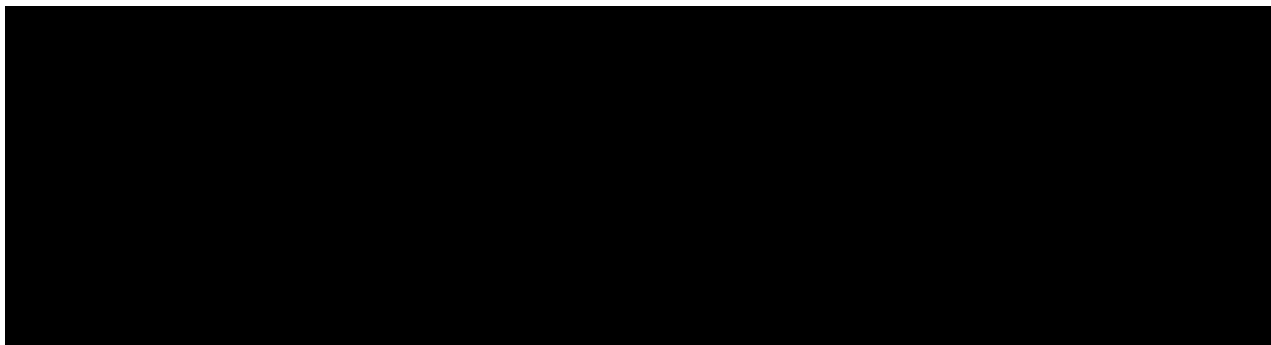
Stosowane leczenie w przypadku SM można podzielić na:

- leczenie rzutu choroby mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modifying therapy; DMT*), którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- leczenie objawowe, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne [3].

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacząco wpływa na życie pacjenta i pogorszenie jego sprawności funkcjonalnej we wszystkich dziedzinach życia codziennego [39]. Choroba ta stanowi złożony problem zdrowotny, a ze względu na jej przewlekły i postępujący charakter prowadzący do utraty sprawności chorych, generuje dość wysokie koszty społeczno-ekonomiczne. Kosztami obciążone jest zarówno państwo poprzez finansowanie leczenia, jak również sam pacjent oraz jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych, a nierzadko również w związku z utratą pracy [40]. **Stwardnienie rozsiane ma negatywny wpływ na większość obszarów życia, co prowadzi do znacznego obniżenia jego jakości. U większości chorych SM wywiera wpływ na wszystkie aspekty ich życia, zmianie ulegają plany i decyzje odnośnie przyszłości jak i stosunki rodzinne, przyjacielskie czy relacje z otoczeniem.**

Stwardnienie rozsiane obejmuje coraz większą część światowej populacji. Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Częstość występowania tej choroby w populacji zwiększa się wraz z szerokością geograficzną [6]. Ponadto, częstość występowania SM u kobiet jest od 2-3 razy wyższa niż u mężczyzn. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym bądź starszym wieku [36].

Szacuje się, że na świecie choruje około 2,5 mln osób, z czego około 500 tysięcy w Europie, a około 400 tysięcy w Stanach Zjednoczonych [37]. Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób [36]. Średni współczynnik zapadalności na SM w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tysięcy, natomiast w Polsce wynosi 1,5-3,7 przypadków na 100 tysięcy osób na rok. Z kolei częstość występowania SM w Europie określono na 83 na 100 tysięcy mieszkańców [37]. Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 stwardnienie rozsiane wynosiła w 2019 roku 39 819 chorych [36]. W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2020 roku leczonych było 16 011 pacjentów, a w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” 1 947 pacjentów [85].



Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem [2].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku, obowiązującym od 1 maja 2021 roku [5], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- **w ramach programu lekowego B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35):** fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, teryflunomid; przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego;
- **w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35):** alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, **natalizumab (przeznaczony do podawania dożylnego)**, okrelizumab, przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego.

Zarówno polskie jak i światowe wytyczne kliniczne w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zalecają stosowanie: interferonów beta, octanu glatirameru (GA), teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [20], [32], [34]. Dodatkowo niektóre wytyczne dopuszczają jako alternatywę zastosowanie w I linii również alemtuzumabu [20] czy fingolimodu [34]. **Z kolei w przypadku terapii drugiego rzutu, większość wytycznych zaleca zastosowanie alemtuzumabu, natalizumabu lub fingolimodu [20], [34], [35].**

Natomiast zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE z roku 2019, w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zalecane są:

- kladrybina – leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS (przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie; 2) RRMS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI,
- fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β ,

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego



- **natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej nawrotów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI [22]).**

Zgodnie z wytycznymi [84] komparatorem dla ocenianej technologii jest ta z opcji terapeutycznych, która zostanie przez nią zastąpiona. W tym przypadku, kiedy dla ocenianej interwencji istnieje refundowana w identycznym wskazaniu technologia opcjonalna w postaci leku zawierającego tą samą substancję czynną oczywistym jest, że to właśnie natalizumab w podaniu dożylnym jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji. W pierwszej kolejności lekarz podejmuje decyzje o wyborze leku a następnie drogi podania. Podanie podskórne ma być alternatywą dla chorych leczonych lub kwalifikujących się do terapii natalizumabem podawanym dożylnie.

Podsumowując, mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego oraz sposób finansowania w Polsce, właściwym komparatorem dla natalizumabu w postaci podskórnej będzie natalizumab w postaci dożylnej, stanowiący aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych.

Do tej pory (kwiecień 2021) Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji nie rozpatrywali finansowania ze środków publicznych natalizumabu podawanego podskórnie. Również żadna ze światowych agencji oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory (kwiecień 2021) rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnie w analizowanym wskazaniu. Jedynie kanadyjska agencja CADTH rozpoczęła proces oceny wnioskowanej interwencji [67]. Należy jednak mieć na uwadze, że natalizumab w tej formie podania został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (tj. 26.03.2021).

Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, jak również jej poprawy, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia nawrotów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych. W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnie umożliwia znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas może ulec skróceniu o ponad 95% i trwa zaledwie kilka minut)¹, nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych, prewencją zakażeń szpitalnych a także redukcji obciążenia personelu medycznego, poprzez skrócenie czasu podania leku i monitorowania pacjentów.

¹ Według CHPL dla Tysabri® podawanego dożylnie wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu, dla leku Tysabri® podawanego podskórnie wstrzyknięcie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinna obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®, podawany podskórnie) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab, 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) [REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® w dawce 300 mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Tysabri®, natalizumab, do podania podskórnego) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących natalizumabu w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa (natalizumab, produkt leczniczy Tysabri®, podawany podskórnie) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej (rzutowo-remisyjnej) postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg,
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [2].

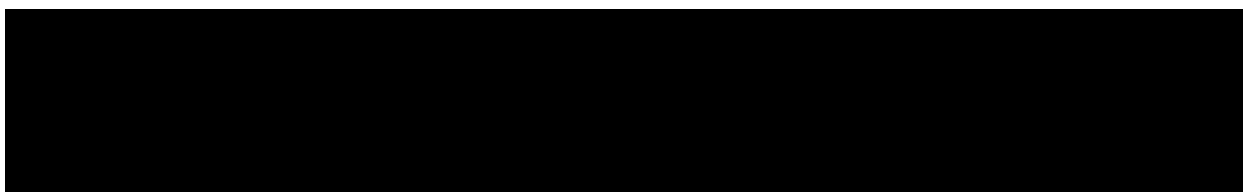


Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [5].

Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [5]	
Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii	
1. Kryteria kwalifikacji	<p>Do leczenia natalizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,3,5, 7.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek od 12 roku życia (natalizumab lub fingolimod) albo wiek od 18 roku życia (alemtuzumab lub okrelizumab lub kladrybina w tabletkach); 2) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 3) Rozpoznanie postaci rzutowo -remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 4) Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta -1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków (pkt a oraz pkt b): <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub - 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia; b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. 5) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt b): <ol style="list-style-type: none"> a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);

Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” [5]	
	<p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: - więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).</p> <p>7) Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego stosowanego leku.</p> <p>Ponadto do programu kwalifikuje się: 10) Pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączenia do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; 11) Pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>Punkty: 6), 8) i 9) nie zostały opisane, ponieważ nie dotyczyły natalizumabu.</p>
2. Kryteria zmiany leków w programie	<p>W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, lub w przypadku nieskuteczności leczenia dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>
3. Kryteria wyłączenia z programu	<p>Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia; 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 4) W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz: a) w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia, b) w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek.</p>
4. Określenie czasu leczenia w programie	<p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: 1) Liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia; 2) Progresa choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; 3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p>
5. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy	<p>Leczenie natalizumabem może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 oraz kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia. Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.</p>
Schemat podawania leku w programie	
Dawkowanie natalizumabu prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri.	

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Stwardnienie rozlane (ang. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozlanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym [3].

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodujących powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Natomiast demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej [3].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje stwardnienie rozlane pod kodem ICD-10 G35 [4].

Stwardnienie rozlane klasyfikowano dawniej jako swoistą narządowo chorobę autoimmunologiczną uwarunkowaną działaniem limfocytów T. Znaczenie reakcji autoimmunologicznej zależnej od limfocytów T podważa jednak skuteczność metod leczenia skierowanych przeciwko limfocytom B. Stwardnienie rozlane uznaje się tradycyjnie za chorobę dwufazową, cechującą się wczesną reakcją zapalną odpowiedzialną za przebieg rzutowo-remisyjny oraz późniejszą fazą neurodegeneracji ze stopniową progresją bez rzutów, odpowiadającą postaciom wtórnie i pierwotnie postępującym [6].

Stwardnienie rozlane jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych niezwiązaną z urazem. Z nieznanymi przyczynami częstość występowania w populacji oraz zapadalność na stwardnienie rozlane zwiększają się zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się [6]. Przyczyna stwardnienia rozlanego nie jest znana. Uważa się, że łączny wpływ różnych czynników ryzyka (o charakterze genetycznym lub środowiskowym) może zapoczątkować prowadzącą do rozwoju stwardnienia rozlanego odpowiedź autoimmunologiczną skierowaną przeciwko ośrodkowemu układowi nerwowemu (OUN) [7].

Rzutem stwardnienia rozlanego nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden

punkt w skali niewydolności ruchowej EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Kolejne rzuty prowadzą najczęściej do narastania niepełnosprawności. W około 85% przypadków choroba rozpoczyna się ostrym epizodem neurologicznym, określanym jako zespół klinicznie izolowany (ang. *Clinically isolated syndrome*; CIS), który jest uważany za pierwszy rzut w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS). Charakteryzuje się ona obecnością ostrych nawrotów, po których następuje poprawa umożliwiającą dobre funkcjonowanie. Po 15–20 latach od wstąpienia pierwszego rzutu u większości chorych dochodzi do rozwoju wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*; SPMS) charakteryzującej się stopniowo narastającym i nieodwracalnym pogorszeniem stanu neurologicznego. Chociaż u chorych z SPMS nadal mogą występować nawroty, niepełnosprawność zwykle postępuje niezależnie od nich. W około 15% przypadków SM rozpoczyna się postępującym pogorszeniem stanu neurologicznego, określanym jako pierwotnie postępująca postać SM (ang. *primary progressive multiple sclerosis*; PPMS) [7]. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niepełnosprawność stanowi duży problem społeczny.

Podsumowując, uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postaci SM:

- **rzutowo-remisyjną (RRSM)** – występująca najczęściej (około 71% wszystkich chorych na stwardnienie rozсіяne w Polsce, według danych epidemiologicznych z 2008 roku), w tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów choroby;
- **pierwotnie postępującą (PPSM)** – około 8,4% diagnozowanych przypadków; w tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego; tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego;
- **wtórnie postępującą (SPSM)**, rozwijającą się w przebiegu RRSM – około 16,8% diagnozowanych przypadków; ta postać jest wypadkową postaci RRMS i PPSM, w tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego;
- **postępującą z nakładającymi się rzutami** – ta postać obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie [3], [8], [9].

Dodatkowo, w przypadku postaci RRMS wyróżnia się:

- **postać agresywną (ang. *rapidly evolving severe multiple sclerosis*; RES)** – rozpoznawana jest u pacjentów wcześniej nieleczonych, z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS, definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej nawrotów powodujących niepełnosprawność w ciągu jednego roku oraz wystąpienie 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącego wzrostu obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI;

- **populację pacjentów nieodpowiadającą na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. *suboptimal therapy group*; SOT)** – u takich chorych nie występuje odpowiedź na pełen (przynajmniej roczny) cykl leczenia DMT; u pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku [9].

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

- postać Marburga, czyli ciężka, szybko postępująca (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego i ciężkiej niepełnosprawności w ciągu kilku dni lub miesięcy;
- neuropatia Devica – od postaci typowej odróżnia się lokalizacją ognisk demielinizacji wyłącznie w rdzeniu kręgowym; typowo występuje jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania; u pozostałych przebieg ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariantcie klasycznym SM [3].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Etiopatogeneza stwardnienia rozsianego wciąż nie została w pełni wyjaśniona. Rozwój procesu chorobowego wydaje się być związany z różnymi czynnikami. Ważną rolę w patomechanizmie prowadzącym do rozwoju stwardnienia rozsianego odgrywają: zakażenie wirusem Epsteina i Barr, światło słoneczne (wysoka szerokość geograficzna/mała ekspozycja na światło słoneczne), palenie papierosów, małe stężenie witaminy D w surowicy, otyłość w wieku nastoletnim oraz indywidualne predyspozycje genetyczne (rodzinne występowanie tego schorzenia oraz związki choroby z układem zgodności tkankowej HLA [12], [6], [7]).

SM występuje częściej w klimacie umiarkowanym i chłodnym niż gorącym [12]. Badania migracji konsekwentnie wskazują na związek stwardnienia rozsianego z narażeniem na czynniki środowiskowe. Dorośli migrujący do Europy z regionów o małym ryzyku, takich jak zachodnie Indie, ponoszą małe ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane. U ich dzieci urodzonych w Europie ryzyko to jest jednak duże. Badania migracji wskazują, że czynniki środowiskowe mają większe znaczenie niż genetyczne i podkreślają potrzebę badań dotyczących zapobiegania znanym czynnikom środowiskowym [6], [11].

Podkreśla się rolę zakażeń wirusowych w inicjacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu SM. Szczególną rolę przypisuje się wirusom latentnym, tj. powodującym zakażenia bez widocznych następstw klinicznych (wirus latentny, po wtargnięciu do komórki, zagnieżdża się w jej jądrowym genomie i przez jakiś czas tkwi w nim "uśpiony").

Infekcja wirusowa prawdopodobnie powoduje pobudzenie układu immunologicznego i jego "fałszywą" odpowiedź skierowaną przeciw antygenom mieliny, która stanowi bardzo istotny składnik osłonki nerwów, umożliwiającą ich prawidłowe funkcjonowanie. Odpowiedź ma charakter zapalny. Zapalenie toczy się wokół drobnych naczyń odżywiających istotę białą. Uczestniczą w nim typowe dla stanów zapalnych komórki: makrofagi, plazmocyty i limfocyty, zwłaszcza limfocyty T (wszystkie ich rodzaje i podtypy). To właśnie limfocytom T i wydzielanym przez nie cytokinom przypisuje się największą rolę w ostatecznym niszczeniu mieliny. Pośrednim dowodem na autoimmunologiczną etiopatogenezę choroby są korzystne efekty leczenia jej za pomocą leków immunomodulacyjnych (interferony beta) i immunosupresyjnych, w tym glikokortykoidów [12].

Rzeczywisty brak zakażenia wirusem Epsteina-Barr chroni przed zachorowaniem na stwardnienie rozsiane, podczas gdy objawowa infekcja wirusem Epsteina-Barr (np. mononukleozą zakaźną) podwaja ryzyko stwardnienia rozsianego. Dane wyjaśniające związek zakażenia wirusem Epsteina-Barr ze zwiększonym ryzykiem stwardnienia rozsianego mają zróżnicowany charakter. W przeszłości popularna była teoria podobieństwa molekularnego. Zgodnie z nowszą koncepcją przyjmuje się, że ważną rolę w rozwoju choroby odgrywa unieśmiertelnienie i/lub transformacja limfocytów B indukowanych przez wirusa Epsteina-Barr [6].

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

obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM [14], [19].

2.3. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA CHOROBY I ROKOWANIE

Obraz kliniczny i przebieg choroby

W przypadku SM objawy i oznaki choroby są bardzo różnorodne i są rezultatem wielogniskowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [12].

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów OUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie.

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja) [3].

Z kolei według Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) najczęstszymi objawami SM są:

- zaburzenia widzenia - osłabienie ostrości wzroku, podwójne widzenie, oczopląs;
- zaburzenia czuciowe - mogą to być drętwienia, mrowienia, objawy korzeniowe, kłujący ból. Jednym z tego typu objawów jest tzw. objaw Lermite'a, który opisać można jako wrażenie prądu przebiegającego wzdłuż kręgosłupa i kończyn co jest efektem przygięcia głowy do klatki piersiowej;
- zaburzenia ruchowe - niedowład, ciężkość kończyn;
- zaburzenia równowagi i koordynacji ruchów;
- zmęczenie – pojawia się u około 90% osób żyjących z SM i przejawia się jako utrata energii zarówno fizycznej jak i psychicznej. Może być samodzielnym objawem choroby lub towarzyszyć depresji, zaburzeniom snu czy utracie siły mięśni. Czynnikiem wyzwalającym zmęczenie są wysoka temperatura i wilgotność. Może wpływać na nasilenie się innych objawów: depresji, zaburzeń poznawczych czy dysfunkcji motorycznych;

- zaburzenia funkcji zwieraczy – również występują u około 90% osób żyjących z SM. Mogą charakteryzować się trudnościami w oddawaniu moczu lub stolca, albo wręcz przeciwnie – wiązać się z nietrzymaniem moczu lub stolca;
- spastyczność – jest to nadmierne nieprawidłowe napięcie mięśni i występuje u około 70% chorych. Czynniki nasilającymi je są ból, gorączka, przewlekłe zaparcia i infekcje dróg moczowych;
- zaburzenia funkcji seksualnych – występują średnio u 70% osób żyjących z SM, a ich objawy są różne. Mogą mieć podłoże biologiczne, psychologiczne lub społeczne;
- ból – towarzyszy około 60% przypadków zachorowań na SM i może mieć różne podłoże: neuropatyczne, psychogenne, zapalne czy mieszane;
- zaburzenia funkcji poznawczych – pojawiają się u około 60% osób żyjących z SM i może przejawiać się jako problemy z koncentracją, zapamiętywaniem [13].

Przebieg schorzenia jest w gruncie rzeczy zupełnie nieprzewidywalny. Opisywano przypadki wieloletnich samoistnych remisji, trwających nawet 10 lat! Klinicznie wyróżnia się łagodną postać SM, czyli taką, w której zmiany neurologiczne nie prowadzą do znaczącej niewydolności układu nerwowego w okresie co najmniej 15 lat, oraz postać złośliwą, w której osoba chora w ciągu 3-4 lat staje się ciężkim inwalidą, nie mogącym się samodzielnie poruszać (10% przypadków) [12].

Choroba z reguły pojawia się dość nagle, zaskakuje chorego, który dotychczas był sprawną osobą, i przejawia się upośledzeniem (czasem - utratą) określonej czynności układu nerwowego [12].

W naturalnym przebiegu RRSM (w tym RES i SOT) objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasileniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 10–30% chorych ma on charakter łagodny. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS na poziomie ≤ 3 pkt po 10 latach choroby [3].

Powikłania

Z badań wynika, że większość chorych na SM ma podobną długość życia do osób niechorujących na stwardnienie. Powikłania, jakie mogą wystąpić w wyniku chorowania to najczęściej niedowład kończyn dolnych, skurcze i osłabienie mięśni, wahania nastroju, depresja, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia wypróżniania i oddawania moczu [10].

Rokowanie

Wyleczenie SM jest niemożliwe, zatem pacjent będzie się zmagał z chorobą całe swoje życie. Jest to choroba, która może znacznie obniżyć jakość życia i utrudniać normalne funkcjonowanie. Przewidzenie progresji choroby jest bardzo trudne, czasem niemożliwe, gdyż jest to kwestią indywidualną. Rokowania zależą głównie od fazy zachorowania, w jakiej pacjent się znajduje [10].

W poniższej tabeli przedstawiono korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [3], [15].

Tabela 2. Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM [3], [15].

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

2.4. ROZPOZNANIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO

2.4.1. ROZPOZNANIE CHOROBY

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Stwardnienie rozsiane rozpoznaje się w większości przypadków, na podstawie wywiadów (rozmowy z chorym) i pogłębionego badania neurologicznego. Zaleca się również przeprowadzenie dodatkowych badań, z których najważniejszym i obecnie stosowanym rutynowo jest rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego, tj. mózgu i rdzenia kręgowego [13]. Za pomocą MRI wykryć można nawet bardzo małe ogniska demielinizacji (okrągłe lub owalne jasne ogniska o dużej intensywności sygnału). Zastosowanie w diagnostyce SM rezonansu magnetycznego jest ważne także dlatego, że za pomocą tej bardzo czułej i spektakularnej metody można wykryć inne niedemielinizacyjne przyczyny występujących objawów. Dokładność MRI jest bardzo duża i wynosi ponad 90%.

U każdego chorego z SM rutynowo wykonuje się nakłucie lędźwiowe i bada pobrany płyn rdzeniowo-mózgowy. Niestety, w przypadku SM nie ma jednak patognomicznych (tj. typowych dla określonej

choroby) zmian w płynie. Nie mniej ważna jest ocena zawartości w płynie immunoglobuliny G (IgG), ponieważ jej stężenie w płynie rdzeniowo-mózgowym koreluje dodatnio z ciężkością choroby [12].

Do badań dodatkowych, ale wykonywanych tylko w niektórych przypadkach, należą także wzrokowe potencjały wywołane [13].

Wymienione powyżej badania pozwalają lekarzowi ocenić czy objawy występujące u chorego spełniają kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego, jak również pomagają wykluczyć inne możliwe przyczyny objawów, których doświadcza pacjent [13].

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Kryteria te, ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki SM [18]. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane (w 2005, 2010 i 2017 roku). W tabeli poniżej podsumowano kryteria rozpoznania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego według McDonald'a.

Tabela 3. Kryteria rozpoznania RRMS według McDonald'a [6].

Kryteria rozpoznania rzutowo-remisyjnej i pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego		
Rozsianie	kryteria McDonald'a 2010 (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego)	kryteria McDonald'a 2017 (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego)
rozsianie przestrzenne	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 ogniska uszkodzenia potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych LUB 1 ognisko uszkodzenia potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych i 1 wcześniejszy rzut z zajęciem innego obszaru ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wiarygodnego wywiadu ALBO • ≥ 1 ognisko uszkodzenia na obrazach T₂-zależnych MR w ≥ 2 z 4 obszarów ośrodkowego układu nerwowego typowych dla stwardnienia rozsianego (okołokomorowo, przykorowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym); należy wykluczyć zmiany objawowe u pacjentów z zajęciem pnia mózgu lub rdzenia kręgowego 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 ogniska uszkodzenia potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych LUB 1 ognisko uszkodzenia potwierdzone na podstawie obiektywnych danych klinicznych i 1 wcześniejszy rzut z zajęciem innego obszaru ośrodkowego układu nerwowego na podstawie wiarygodnego wywiadu ALBO • ≥ 1 ognisko uszkodzenia na obrazach T₂-zależnych MR w ≥ 2 z 4 obszarów ośrodkowego układu nerwowego typowych dla stwardnienia rozsianego (okołokomorowo, przykorowo, podnamiotowo, w rdzeniu kręgowym)
rozsianie czasowe	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty w odstępie ≥ 1 miesiąca; • równoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego w którymkolwiek okresie choroby ALBO • nowe ognisko uszkodzenia na obrazach T₂-zależnych MR i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MR niezależnie, ile czasu upłynęło od poprzedniego badania 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty w odstępie ≥ 1 miesiąca ALBO • równoczesne występowanie bezobjawowych zmian ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego w którymkolwiek okresie choroby ALBO • nowe ognisko uszkodzenia na obrazach T₂-zależnych MR i/lub wykazujące wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MR niezależnie, ile czasu upłynęło od poprzedniego badania ALBO • wykrycie swoistych dla płynu mózgowo-rdzeniowego prążków oligoklonalnych (jako substytut rozsiania czasowego)

Jak wspomniano wcześniej ze względu na brak testu potwierdzającego diagnozę SM chorobę tę rozpoznaje się zasadniczo na podstawie cech klinicznych. Postawienie względnie pewnej diagnozy

wymaga poza spełnieniem aktualnych kryteriów diagnostycznych również wykluczenia występowania innych chorób. Dodatkowo w przypadku pojawienia się nieoczekiwanych objawów rozpoznanie powinno być weryfikowane [7]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące diagnostyki różnicowej stwardnienia rozсіяnego.

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa SM [7].

Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozсіяnego		
Objawy	Objawy, które budzą wątpliwości dotyczące rozpoznania SM	Alternatywne rozpoznania, które należy wziąć pod uwagę
objawy kliniczne (ogólne)	miopatia	encefalopatia mitochondrialna, zespół Sjögrena
	retinopatia	encefalopatia mitochondrialna, zespół Susaca i inne waskulopatie (zatory tętnic siatkówkowych)
	owrzodzenia śluzówki	choroba Behçeta
	nawracające poronienia samoistne lub zatory	zespół antyfosfolipidowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, nadkrzepliwość towarzysząca przerzutom nowotworowym
	zapalenie stawów, bóle mięśni i stawów	toczeń rumieniowaty układowy, borelioza z Lyme
objawy kliniczne (neurologiczne)	polineuropatia nerwów czaszkowych, poliradikulopatia	przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu sarkoidozy lub gruźlicy; borelioza z Lyme
	neuropatia obwodowa	niedobór witaminy B12, adrenoleukodystrofia, leukodystrofia metachromatyczna, borelioza z Lyme
	objawy pozapiramidowe	choroba Whipple'a, stwardnienie zanikowe boczne, choroba Wilsona
	zakrzepica zatok mózgowych	choroba Behçeta, zapalenie naczyń, zespół antyfosfolipidowy lub obecność przeciwciał antykardiolipinowych
widoczne w MRI	zatory korowe	zatorowość, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zapalenie naczyń
	krwotoki i mikrorwawienia	angiopatia amyloidowa, choroba moya-moya, zespół CADASIL, zapalenie naczyń
	zmiany w obrębie opon mózgowych	przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sarkoidoza, nacieki w przebiegu chłoniaka (lub białaczki – przyp. red.), zapalenie naczyń OUN
	udary lakunarne	zaburzenia niedokrwienne związane z nadciśnieniem tętniczym; zespół CADASIL, zespół Susaca
	utrzymujące się wzmocnienie kontrastowe Gd zmian i ciągle powiększanie się zmian	chłoniak, glejak, zapalenie naczyń, sarkoidoza
	duże i naciekające zmiany pnia mózgu	nasiloną chorobą Behçeta, glejak mostu
	dominacja zmian w okolicy korowej/podkorowej	ciężki udar niedokrwienny, zapalenie naczyń, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

CADASIL – mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, Gd – gadolin, MR – rezonans magnetyczny, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, SM – stwardnienie rozсіяne

2.5. CEL I METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZŚIANEGO W POLSCE

Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania [20]. Jednak biorąc pod uwagę bardzo szybki rozwój metod leczenia stwardnienia rozсіяnego, ostatnio coraz częściej za cel terapii przyjmuje się brak jawnej aktywności choroby [21].

W stwardnieniu rozсіяnym nie jest znane leczenie przyczynowe, dlatego też nie jest możliwe całkowite wyleczenie chorego. Podstawę postępowania stanowi edukacja, profilaktyka, podejście

wielodyscyplinarne oraz interwencje podejmowane samodzielnie przez chorego. Edukacja ma kluczowe znaczenie, ponieważ bez wiedzy i zrozumienia natury choroby pacjenci nie będą w stanie odgrywać kluczowej roli w procesie leczenia. Chorych należy zachęcać do zdrowego odżywiania i regularnego wysiłku fizycznego, który jest szczególnie istotny dla zachowania długotrwałej sprawności [7].

Stosowane leczenie w przypadku SM można podzielić na:

- leczenie rzutu choroby mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modifying therapy*; DMT), którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- leczenie objawowe, polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne [3].

Leczenie rzutu choroby

W leczeniu rzutu SM podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy (GKS). Mechanizm ich działania polega na ograniczeniu procesu zapalnego, w tym zmniejszeniu uwalniania cytokin prozapalnych, ograniczeniu wewnątrzpłynowej syntezy IgG oraz stabilizacji przepuszczalności bariery krew–mózg. Podawanie GKS podczas rzutu choroby powoduje szybsze ustępowanie objawów neurologicznych, przy czym jednak brakuje dowodów wskazujących na wpływ steroidów na naturalny przebieg choroby.

W leczeniu rzutu za pomocą GKS stosuje się je dożylnie (**metyloprednizolon**), a w przypadku łagodniejszych rzutów — podaje doustnie (**prednizon lub metyloprednizolon**) [20].

W ciężko przebiegających rzutach SM nie poddających się leczeniu glikokortykosteroidami, próbuje się leków immunosupresyjnych. Wyniki tej terapii są zróżnicowane, często jednak zniechęcają z powodu przewagi objawów niepożądanych (immunosupresja jest terapią toksyczną) nad korzyściami, które z reguły są przemijające [12]. W przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża) można rozważyć leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu choroby [20].

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego. Leczenie modyfikujące zaleca się u chorych z aktywną postacią SM. Wiele danych wskazuje na to, że terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności [20].

Leki modyfikujące przebieg SM dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii) oraz leki drugiego wyboru (II linii). Lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi

[3], [15]. Do leków I rzutu stosowanych w SM zalicza się: interferon β (IFN β), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu, pegylowany interferon β , teryflunomid, alemtuzumab [3], [15], [22]. Z kolei do grupy leków drugiego rzutu (II linii) zalicza się: natalizumab, fingolimod, mitoksantron [20], chociaż natalizumab i fingolimod zalecane są również jako leki I linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią SM [3]. Najnowsze wytyczne NICE wskazują również na możliwość zastosowania:

- okrelizumabu w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w przypadku braku możliwości zastosowania alemtuzumabu oraz w postaci pierwotnie postępującej;
- siponimodu w wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z objawami aktywnej choroby,
- kladrybiny w wysoce aktywnej, szybko rozwijającej się, ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego lub w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby [22].

Leki immunosupresyjne, stosowane w leczeniu chorób autoimmunologicznych, jak mitoksantron, metotreksat, azatiopryna, stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach w leczeniu stwardnienia rozsianego, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego [3].

Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Leki te cechują odmienny mechanizm działania i inną skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa [20].

Omówione powyżej strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Stosowanie leków immunomodulujących pozwala spowolnić i złagodzić przebieg choroby, jednak podczas leczenia możliwe jest tworzenia w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących te leki, a w konsekwencji osłabienie odpowiedzi terapeutycznej.

Leczenie objawowe

Chorzy na SM często wymagają leczenia wielospecjalistycznego, uwzględniającego farmakoterapię, fizyko- i psychoterapię [20]. Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości. W leczeniu bólu neuropatycznego stosowane są zwykle trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub gabapentyna i jej pochodne. W leczeniu zaburzeń czynności pęcherza moczowego stosowane są leki cholinolityczne [6]. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny

(diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności [3], [15].

2.5.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2021 roku [5], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące leki modyfikujące przebieg choroby:

- **w ramach programu lekowego B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35):**
 - fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®);
 - octan glatirameru (produkty lecznicze Copaxone® oraz Remurel®),
 - interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®);
 - interferon beta-1a (produkty lecznicze Avonex® i Rebif®);
 - peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®);
 - teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®);
- **w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35):**
 - alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®);
 - kladrybina (produkt leczniczy Mavenclad®);
 - fingolimod (produkt leczniczy Gilenya®);
 - natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji);
 - okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®).

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza problemu decyzyjnego



Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu stwardnienia rozlanego w Polsce – leki modyfikujące przebieg choroby [5].

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Program lekowy B.29. Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)						
Grupa limitowa - 1145.0, Fumaran dimetylu						
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg;	14 kaps.	00646520415445	1021,68	1072,76	1072,76	bezpłatny
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps	00646520415452	4086,72	4291,06	4291,06	bezpłatny
Grupa limitowa - 1061.0, Glatirameri acetat						
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp-strzyk.	05909990017065	3240,00	3402,00	2447,17	bezpłatny
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp. -strz.po 1 ml	05909991216382	3510,00	3685,50	2097,57	bezpłatny
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp. -strz. po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17	bezpłatny
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp. -strz.po 1 m	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,57	bezpłatny
Grupa limitowa - 1024.5, Interferonum beta 1b						
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2674,08	2807,78	2807,78	bezpłatny
Grupa limitowa - 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg						
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp. -strz. + 4 igły	05909990008148	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2928,68	3075,11	3075,11	bezpłatny
Grupa limitowa - 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg						
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3855,60	4048,38	4048,38	bezpłatny
Grupa limitowa - 1074.3, Peginterferonum beta-1a						
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3075,12	3228,88	3228,88	bezpłatny
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3228,88	2027,74	bezpłatny
Grupa limitowa - 1159.0, Teryflunomid						
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 tabl.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18	bezpłatny
Program lekowy B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)						
Grupa limitowa - 1160.0, Alemtuzumab						
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	30038,04	31539,94	31539,94	bezpłatny
Grupa limitowa - 1200.0, Kladrybina						
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9876,60	10370,43	10370,43	bezpłatny
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	39506,40	41481,72	41481,72	bezpłatny
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	59259,60	62222,58	62222,58	bezpłatny
Grupa limitowa - 1105.0, Fingolimod						
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	6789,42	7128,89	7128,89	bezpłatny
Grupa limitowa - 1116.0, Natalizumab						

2.5. Cel i metody leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce



Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6156,00	6463,80	6463,80	bezpłatny
Grupa limitowa - 1201.0, Okrelizumab						
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	22499,64	23624,62	23624,62	bezpłatny

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF-wysokość limitu finansowania; PO-poziom odpłatności

2.6. MONITOROWANIE POSTĘPÓW CHOROBY I LECZENIA

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

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej [3]. Szczegółowy opis skali przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*); [16].

ROZSZERZONA SKALA STANU NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI (EDSS)	
0	Prawidłowy wynik badania neurologicznego (stopień 0 we wszystkich UF, dopuszczalny stopień 1 w UF funkcji umysłowych)
1.0	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w jednym UF (stopień 1 w jednym UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
1.5	Brak upośledzenia funkcji, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym UF (stopień 1 w co najmniej dwóch UF, z wyłączeniem UF funkcji umysłowych)
2.0	Niewielkie upośledzenia funkcji w jednym UF (stopień 2 w jednym UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
2.5	Niewielkie upośledzenia funkcji w dwóch UF (stopień 2 w dwóch UF, w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednak występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub niewielkie upośledzenie funkcji w trzech lub czterech UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, jednakże występuje umiarkowana niesprawność w jednym UF do stopnia 3 i niewielki deficyt w jednym lub dwóch UF do stopnia 2 lub umiarkowana niesprawność w dwóch UF do stopnia 3 lub niewielkie upośledzenie funkcji w pięciu UF do stopnia 2 (w pozostałych stopień 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, samowystarczalny; pozostaje aktywny (mobilny) przez około 12 godzin na dobę, pomimo względnie nasilonej niesprawności w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 500 m bez asysty lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny (mobilny) przez większą część dnia, zdolny do przepracowania pełnego dnia pracy, może mieć ograniczenie możliwości wykonania pewnych czynności codziennych lub wymagać niewielkiej pomocy; występuje względnie nasilona niesprawność w jednym UF do stopnia 4 (w pozostałych stopień 0 lub 1) lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicje poprzednich progów EDSS. Chory potrafi przejść około 300 m bez asysty lub odpoczynku.
5.0	Chory chodzący, potrafi przejść około 200 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje ograniczenie możliwości wykonania wszystkich czynności codziennych (np. przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień). Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
5.5	Chory chodzący, potrafi przejść około 100 m bez pomocy lub odpoczynku; znaczne inwalidztwo powoduje niemożność wykonania wszystkich czynności codziennych. Odpowiednik w skalach UF to stopień 5 tylko w jednym UF, w pozostałych — stopień 0 lub 1 lub połączenie kilku deficytów o mniejszym nasileniu w kilku UF, przekraczające definicję progu 4.0 EDSS
6.0	Chory wymaga okresowej lub stałej jednostronnej asysty (pomoc ortopedyczna: jedna kula lub laska), aby przejść około 100 m bez odpoczynku lub z odpoczynkiem (przystawianiem). Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF
6.5	Chory wymaga stałej obustronnej asysty (pomoc ortopedyczna: dwie kule lub laski), aby przejść około 20 m bez odpoczynku. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 3 plus w więcej niż dwóch UF

ROZSZERZONA SKALA STANU NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI (EDSS)	
7.0	Chory niezdolny do przejścia więcej niż około 5 m, nawet z pomocą; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; zdolny do samodzielnego korzystania z wózka — samodzielnie napędza wózek i samodzielnie schodzi i wchodzi na wózek; pozostaje poza łóżkiem lub na wózku około 12 godzin na dobę. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF; bardzo rzadko tylko stopień 5 w UF układu piramidowego
7.5	Chory niezdolny do wykonania nawet kilku kroków; funkcjonowanie ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego; może wymagać pomocy przy przechodzeniu do i z wózka inwalidzkiego; napędza wózek samodzielnie, ale nie jest w stanie funkcjonować przez cały dzień, korzystając jedynie ze standardowego wózka inwalidzkiego, może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów do stopnia 4 plus w więcej niż jednym UF
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub bywa przewożony w wózku inwalidzkim; może pozostawać sam poza łóżkiem przez większą część dnia; zachowana zdolność wykonywania większości zadań samoobsługi; sprawnie posługuje się kończynami górnymi. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia; potrafi wykonywać pewne czynności kończyną górną/kończynami górnymi; zachowuje niektóre funkcje samoopieki. Odpowiednik w skalach UF to połączenie kilku deficytów, zazwyczaj stopień 4 plus w kilku UF
9.0	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; może się komunikować (mówić) i przyjmować pożywienie (jeść). Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, przeważnie stopień 4 plus
9.5	Chory wymagający stałej opieki, całkowicie zależny od pomocy, stale przebywający w łóżku; nie jest w stanie skutecznie komunikować się ani jeść/połykać. Odpowiednik w skalach UF to połączenie wielu deficytów, prawie we wszystkich stopień 4 plus
10	Śmierć z powodu SM

UF-układ funkcjonalny; SM- stwardnienie rozsiane.

Innym wskaźnikiem oceny sprawności pacjentów z SM, służącym do oceny układu motorycznego i funkcji poznawczych, jest złożony wskaźnik oceny funkcji w SM (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*; MSFC). Jest to 3-stopniowa skala, która obejmuje ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. Badanie kończyn dolnych przeprowadza się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp; T25FW). Badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadającym im otworach (test 9- hole peg). Do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*; PASAT) [17].

Do monitorowania stanu chorych z SM wykorzystywane są również metody oceny jakości życia, które w pełni oddają funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Ocenę jakości życia chorych na SM wykonuje się nie wcześniej niż 3 miesiące od wystąpienia pierwszych objawów [25]. Do najczęściej wykorzystywanych w przypadku chorych z SM zaliczamy: Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*; FAMS), Skalę Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*; MSIS-29), Skalę Ciężkości Zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*; FSS), kwestionariusz SF-36 oraz skalę MSQoL-54 (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*). Badanie jakości życia jest dodatkowo uzupełniane oceną bólu z wykorzystaniem wizualnej analogowej skali bólu (ang. *Visual analogue scale*; VAS).

Skala MSQoL-54 jest skalą specyficzną dla SM, która powstała na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Skala ta jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów [26].

Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS) jest stosowany w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia chorych oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia [26].

W przypadku skali MSIS-29 została opracowana polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych. Skala ta obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 physical), jak i psychicznego (MSIS-29 psychological). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów, a wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia [27], [28]. Kwestionariusz SF-36 jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych, które pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., a im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS) [29].

Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji [30].

Poza monitorowaniem stanu pacjentów/postępu choroby konieczne jest również monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, prowadzone w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu SM. Ogólnie obejmuje ono regularne badania krwi i inne badania mające na celu wykluczenie typowych działań niepożądanych stosowanych leków. W celu monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia zaleca się także wykonywanie MR raz w roku [7]. Wytyczne NICE

zalecają coroczną całościową ocenę stanu zdrowia pacjenta przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu SM, ze szczególnym uwzględnieniem: sprawności ruchowej i równowagi (w tym upadków), potrzeby stosowania zaopatrzenia ułatwiającego poruszanie się (w tym wózka inwalidzkiego) sprawności dłoni i rąk, a także występowanie skurczów i sztywności mięśni. NICE zaleca również wielospecjalistyczną skoordynowaną opiekę zespołu obejmującego: neurologów, pielęgniarki, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych, logopedów, psychologów, dietetyków, pracowników socjalnych i specjalistów rehabilitacji zajmujących się zaburzeniami trzymiania moczu i/lub stolca oraz lekarzy rodzinnych [7], [31].

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi wydanymi przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), każdy chory poddany DMT powinien być okresowo kontrolowany i oceniany pod względem aktywności choroby w trakcie leczenia, zgłaszanych objawów niepożądanych leku oraz występowania zmian w badaniach dodatkowych zalecanych w ramach danego produktu leczniczego. Badanie MRI z kontrastem powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku [20].

Z kolei zgodnie z zapisem programu lekowego B.46 w ramach którego w Polsce finansowany jest ze środków publicznych natalizumab, monitorowanie leczenia analizowaną interwencją obejmuje:

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące;
- 2) Badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;
- 3) Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 4) Test ciężowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 5) W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) lub neuropatii komórek ziarnistych powodowana wirusem Johna Cunninghama (JCV GCN) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;
- 6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anty -JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty -JCV co 6 miesięcy;
- 7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem;
- 8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego;
- 9) W przypadku terapii natalizumabem u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3 - 6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:
 - pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anty -JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub

- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anty -JCV, leczeni natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata [5].

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych, takich jak: Polskie Towarzystwo Neurologiczne, American Academy of Neurology, European Multiple Sclerosis Platform, National Institute for Health and Clinical Excellence, Association of British Neurologist oraz innych organizacji. W związku z obserwowanym w ostatnich latach dynamicznym rozwojem leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w niniejszym opracowaniu ograniczono się do opisu najbardziej aktualnych (opublikowanych w ciągu ostatnich kilku lat) wytycznych klinicznych. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące wytycznych klinicznych odnoszących się do standardów terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Tabela 7. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (stan na: kwiecień 2021).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska [20]	PTN	2016	<p>W przypadku rzutowo-remisyjnej postaci SM polskie wytyczne zalecają zastosowanie leczenia modyfikującego u chorych z aktywną postacią SM. Terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. W składzie zespołu powinni być także pielęgniarki i psycholog kliniczny. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru (IFNβ, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid), pozostawiając leki drugiej linii (natalizumab, fingolimod, mitoksantron) dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez EMA oraz jako lek III linii przez FDA. Leki I i II rzutu cechuje odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leczenia jest</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>oceniana na podstawie częstości pojawiania się rzutów, postępu niepełnosprawności oraz aktywności choroby w badaniach neuroobrazowych.</p> <p>Wytyczne w ramach pierwszej linii leczenia zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -interferonu β1a, - interferonu β1b, - pegylowanej postaci IFN β1a, -GA, -teryflunomid, -fumaran dimetylu. <p>Dodatkowo alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.</p> <p>W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNβ_{1a} i IFNβ_{1b} oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</p> <p>U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania MRI bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych. Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Leki drugiej linii</p> <p>Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych.</p>
Europa [32]	European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis ECTRIM/EAN	2018	<p>Zgodnie z wytycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> -należy rozważyć DMT u pacjentów z aktywną RRMS, definiowaną poprzez występowanie nawrotów i/lub aktywności choroby widoczną w obrazie MRI (poziom rekomendacji: silny), - u pacjentów z aktywną RRMS dostępne są następujące opcje leczenia: interferon β1a, interferon β1b, peginterferon β1a, GA, teriflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab, w zależności od charakterystyki pacjentów i chorób współistniejących, nasilenia/aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa i dostępności poszczególnych opcji.

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Ameryka [33]	American Academy of Neurology	2018	<p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku rozpoczęcia stosowania DMT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -z uwagi na częstość występowania działań niepożądanych, nie zaleca się stosowania mitoksantronu u pacjentów z MS, o ile korzyści z terapii nie przeważają nad ryzykiem (poziom B), -u pacjentów z MS z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B), -należy rozważyć stosowanie azatiopryny lub kladrybiny u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C), -można rozważyć leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 tylko w sytuacji gdy jest realna szansa uzyskania korzyści z leczenia uwzględniając ryzyko wystąpienia PML (poziom C). <p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku zmiany stosowanej terapii DMT:</p> <ul style="list-style-type: none"> -należy rozważyć zmianę terapii DMT, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi okres czasu dla osiągnięcia pełnego efektu leczenia i gdy wystąpi co najmniej 1 nawrót choroby, wystąpią co najmniej 2 nowe ogniska stwierdzone w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B), -należy rozważyć zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np. interferony, azatiopryna, teryflunomid), w przypadku powtarzających się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B), -należy poinformować pacjentów rozważających terapię natalizumabem, fingolimodem, rytuksymabem, okrelizumabem, fumaranem dimetylu o związanym z nią ryzyku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej [PML], (poziom B), -należy rozważyć zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B), - u pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B), - należy sprawdzać obecność przeciwciał anti-natalizumab u osób, u których wystąpią reakcje na wlew przed kolejnym podaniem leku, lub u osób, u których wzmożyła się aktywność choroby podczas stosowania natalizumabu, należy zmienić terapię u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-natalizumab, (poziom B), -lekarz powinien poinformować pacjenta, rozważającego przerwanie terapii natalizumabem, o istniejącym ryzyku wznowy choroby (poziom A), -w przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B).
Wielka Brytania [34]	Association of British Neurologists	2015	<p>Rekomendacja dotyczy wyłącznie stosowania DMT w terapii SM.</p> <p>DMT podzielono na dwie kategorie:</p> <p>Kategoria 1. <u>Leki o umiarkowanej skuteczności</u> (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%):</p> <ul style="list-style-type: none"> -interferony β (włącznie z formą pegylowaną), -GA, - teryflunomid, -fumaran dimetylu, -fingolimod. <p>Kategoria 2. Leki o wysokiej skuteczności: (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%):</p> <ul style="list-style-type: none"> -alemtuzumab, -natalizumab.

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p style="text-align: center;"><u>Leczenie RRMS</u></p> <p>U pacjentów z RRMS, u których wystąpiły co najmniej 2 nawroty choroby w ciągu 2 lat, określa się chorobę jako aktywną. U tych pacjentów należy rozważyć rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem DMT. Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od leków 1 kategorii. Wydaje się prawdopodobne, że fumaran dimetylu i fingolimod wykazują wyższą skuteczność niż pozostałe leki z tej kategorii. Interferon β, teryflunomid i GA wykazują podobną skuteczność.</p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo zastosowania leczenia lekami z kategorii 1, rekomendowane jest zastosowanie leków z kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Są to opcje terapeutyczne o zbliżonej skuteczności klinicznej. Leki kategorii 2 mają bardziej złożony profil bezpieczeństwa w porównaniu do leków kategorii 1. W określonych sytuacjach, w przypadku braku skuteczności jednego z leków z kategorii 1, zaleca się zmianę terapii na inny lek z tej samej kategorii, biorąc również pod uwagę nieznacznie wyższą skuteczność fingolimodu i fumaranu dimetylu. Zamiana leku kategorii 1 na inny lek tej samej kategorii może być uzasadniona w oparciu o aktywność choroby wykazaną wyłącznie w MRI (bez wznowy klinicznej), natomiast zamiana leku kategorii 1 na lek kategorii 2 jest uzasadniona wyłącznie w przypadku klinicznego nawrotu choroby pomimo leczenia.</p>
<p style="text-align: center;">Wielka Brytania [22]</p>	<p style="text-align: center;">NICE</p>	<p style="text-align: center;">2019</p>	<p style="text-align: center;">Zgodnie z wytycznymi NICE w terapii RRMS zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alemtuzumab – leczenie dorosłych pacjentów z aktywną RRMS, - interferon β-1a – leczenie pacjentów z RRMS, - interferon β-1b – leczenie pacjentów z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat (lub leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby z ciągłymi nawrotami), - GA – leczenie pacjentów z RRMS, - kladrybina – leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS (przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie; 2) RRMS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI, - fumaran dimetylu – jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną RRMS (definiowaną jako obecność 2 istotnych klinicznie rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat) tylko w przypadku niestwierdzenia wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci choroby, - fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β, - natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej nawrotów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI, - okrelizumab – leczenie dorosłych pacjentów z aktywną (aktywna postać potwierdzona objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej) rzutowo-remisyjną postacią (lub leczenie dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią choroby z cechami obrazu charakterystycznymi dla aktywności zapalnej), wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do terapii alemtuzumabem, - teryflunomid – leczenie dorosłych pacjentów z RRMS (zdefiniowaną jako 2 istotne kliniczne rzuty w ciągu ostatnich 2 lat), w przypadku, gdy u pacjentów nie występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo remisyjna postać choroby.

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Kanada [35]	Canadian MS Working Group	2020	<p>Wszystkich pacjentów z nawracającą postacią MS należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia DMT wkrótce po postawieniu diagnozy, aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia niepełnosprawności. Wśród dostępnych do leczenia MS w Kandyd leków I rzutu znajdują się: GA, interferon β-1a, interferon β-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kladrybina, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab są zatwierdzone do stosowania w II linii leczenia, chociaż niektóre z nich mogą być również zastosowane w leczeniu I rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub o agresywnym szybko rozwijającym się przebiegu.</p>

DMT- Leczenie modyfikujące przebieg choroby, PML- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, GA-Octan glatirameru, JCV- Wirus Johna Cunninghama.

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (zarówno polskie jak i światowe) rekomendują zastosowanie natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W żadnej z światowych rekomendacji nie odniesiono się do formy podawania natalizumabu, natomiast w polskich wytycznych przedstawiono zalecany schemat dawkowania natalizumabu w przypadku podania w formie infuzji dożylniej. Wynika to jednak najprawdopodobniej z faktu, że w chwili publikacji omówionych powyżej wytycznych natalizumab w formie podania podskórnego nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.

W zdecydowanej większości wytycznych jako terapię pierwszego rzutu dla pacjentów z RRMS zaleca się leczenie z zastosowaniem: interferonów beta, GA, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [20], [32], [34]. Dodatkowo niektóre wytyczne dopuszczają jako alternatywę zastosowanie w I linii również alemtuzumabu [20] czy fingolimodu [34]. Z kolei w przypadku terapii drugiego rzutu, większość wytycznych zaleca zastosowanie alemtuzumabu, **natalizumabu** lub fingolimodu [20], [34], [35].

W polskich wytycznych (PTN) do rekomendowanych terapii drugiego rzutu poza wymienionymi wcześniej alemtuzumabem, fingolimodem i natalizumabem, włączono również mitoksantron. Autorzy podkreślają, że leczenie drugiej linii wiąże się z 50% zmniejszeniem częstości rzutów przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka zdarzeń niepożądanych [20].

W przypadku wytycznychECTRIMS/EAN nie przedstawiono rekomendacji z podziałem na poszczególne linie leczenia, ale wskazano jedynie, że u pacjentów z aktywną RRMS można zastosować leczenie interferonem β 1a, interferonem β 1b, peginterferonem β 1a, GA, teriflunomidem, fumaranem dimetylu, kladrybiną, fingolimodem, daklizumabem, **natalizumabem**, okrelizumabem lub alemtuzumabem, w zależności od charakterystyki pacjentów i chorób współistniejących, nasilenia/aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa i dostępności poszczególnych opcji [32].

Z kolei zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zalecane są:

- kladrybina - leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS (przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie; 2) RRMS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI,
- fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmienionego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β ,

- **natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej nawrotów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI).**

2.8. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane obejmuje coraz większą część światowej populacji. Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Częstość występowania tej choroby w populacji zwiększa się wraz z szerokością geograficzną. Obserwowany jest silny związek pomiędzy zachorowalnością na SM a ekspozycją na światło, które pobudza wytwarzanie witaminy D w skórze. Za udziałem witaminy D w patomechanizmie stwardnienia rozsianego przemawiają następujące czynniki ryzyka: małe stężenie witaminy D, zmniejszone spożycie witaminy D, ograniczona aktywność na świeżym powietrzu oraz predyspozycja do stwardnienia rozsianego związana z wariantami genetycznymi zmniejszającymi stężenie witaminy D [6]. Ponadto, częstość występowania SM u kobiet jest od 2-3 razy wyższa niż u mężczyzn. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym bądź starszym wieku [36].

Szacuje się, że na świecie choruje około 2,5 mln osób, z czego około 500 tysięcy w Europie, a około 400 tysięcy w Stanach Zjednoczonych [37]. Zgodnie z danymi z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób [36]. Średni współczynnik zapadalności na SM w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tysięcy, natomiast w Polsce wynosi 1,5-3,7 przypadków na 100 tysięcy osób na rok. Z kolei częstość występowania SM w Europie określono na 83 na 100 tysięcy mieszkańców [37].

Z kolei według szacunków Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce na stwardnienie rozsiane cierpi około 45 000 osób (czyli więcej niż 1 osoba na 1000). Przyjmując średnią europejską wartość wskaźnika zachorowalności PTSR szacuje, że rocznie pojawia się w Polsce od 1300 do 2100 nowych chorych na SM. Ile osób choruje w Polsce dokładnie nie wiadomo, chociaż trwają próby stworzenia krajowego rejestru chorych. [13].

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 stwardnienie rozsiane wynosiła w 2019 roku 39 819 chorych [36]. W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2020 roku leczonych było 15 993 pacjentów, a w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” 1 965 pacjentów [85]. Szczegóły dotyczące liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych

w ramach programów lekowych w oparciu o dane z NFZ z lat 2017-2019 i uchwały Rady NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz liczba pacjentów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby w ramach programów lekowych B.29 i B.46 [36], [85].

Liczba pacjentów		2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	Ogółem (średnia wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)	bd
	≥18 lat	45 326	45 636	39 647	bd
	<18 lat	256	221	172	bd
Liczba pacjentów leczonych w programie B.29	Ogółem (średnia wieku)	11 265 (39,6 lat)	12 987 (40,1 lat)	13 273 (40,9 lat)	16 011*
	≥18 lat	11 157	12 868	13 166	bd
	<18 lat	108	119	107	bd
Liczba pacjentów leczonych w programie B.46	Ogółem (średnia wieku)	1 231 (37,6 lat)	1 287 (37,6 lat)	1 297 (38,0 lat)	1 947 (bd)
	≥18 lat	1 230	1 285	1 292	bd
	<18 lat	1	2	5	bd

* w tym 18 pacjentów leczonych do września 2020 roku alemtuzumabem .

Do 31 grudnia 2017 roku w Polskim rejestrze pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (RejSM) zarejestrowało się 8 045 pacjentów, z czego **66,5% (2925 pacjentów) osób cierpiało na rzutowo-remisyjną postać choroby** [38].

Podsumowując, przedstawione dane wskazują, że w Polsce na stwardnienie rozsiane choruje ok 43 753 tysiące osób (średnia liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G35 zgodnie z danymi NFZ na lata 2017-2019 [36]), z czego około 66,5% (tj. 29,1 tysięcy chorych) stanowią chorzy na rzutowo-remisyjną postać SM.

2.9. OBCIĄŻENIE CHOROBA, JAKOŚĆ ŻYCIA I NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE

2.9.1. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacząco wpływa na życie pacjenta i pogorszenie jego sprawności funkcjonalnej we wszystkich dziedzinach życia codziennego [39]. Choroba ta stanowi złożony problem zdrowotny, a ze względu na jej przewlekły i postępujący charakter prowadzący do utraty sprawności chorych, generuje dość wysokie koszty społeczno-ekonomiczne. Kosztami obciążone jest zarówno państwo poprzez finansowanie leczenia, jak również sam pacjent oraz jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych, a nierzadko również w związku z utratą pracy [40].

Pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane muszą zmagać się z nieprzyjemnymi oraz nieprzewidywalnymi objawami choroby, działaniami niepożądanymi występującymi w czasie

stosowanego leczenia oraz pogarszającym się poziomem sprawności fizycznej. Wszystkie te czynniki mają wpływ na ogólną kondycję psychiczną pacjenta oraz na jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Wśród społecznych konsekwencji stwardnienia rozsianego można wymienić: występowanie stanów depresyjnych/obniżenia nastroju lub depresji u chorych, utratę pracy, obniżenie dochodów, rezygnację z posiadania potomstwa, konieczność zmiany planów życiowych, pojawienie się problemów w związkach czy w relacjach z partnerami, rodziną i najbliższym otoczeniem, rezygnację z hobby czy ograniczenie samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności, jak również większą skłonności do skrajnych zachowań takich jak sięganie po różnego rodzaju używki czy podejmowanie prób samobójczych [40], [41].

Zarówno przebieg stwardnienia rozsianego, jak i nasilenie objawów, aktywność rzutowa czy tempo progresji choroby różni się pomiędzy poszczególnymi pacjentami, co w konsekwencji przekłada się na zróżnicowane rokowania u chorych. W związku z tym chorzy na SM mają bardzo różnorodne potrzeby w zakresie stosowanej terapii, rehabilitacji czy innej pomocy medycznej w zależności od postaci choroby, jej aktywności i czasu trwania. Te różnice bezpośrednio przekładają się również na różnice w kosztach związanych z chorobą i finansowaniem opieki nad chorymi ze stwardnieniem rozsianym. Początkowo koszty dotyczą głównie diagnozowania i leczenia, jednak wraz z nieuniknionym postępem choroby rosną koszty pośrednie związane z utratą zdolności do pracy zawodowej, opieką socjalną oraz rehabilitacją. W tym miejscu należy zaznaczyć, że stwardnienie rozsiane jest uznawane za chorobę ludzi młodych, w większości cierpią na nią osoby w wieku produkcyjnym, w ponad 60% są oni aktywni zawodowo [40].

Realne koszty i obciążenia społeczne związane ze stwardnieniem rozsianym oceniono w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Fundację Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami z Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2017 roku wśród 410 chorych na stwardnienie rozsiane [40]. Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku, obciążenia społeczne; [40].

Oceniany parametr	Odsetek wśród chorych			
	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS od 4,0-6,5 i powyżej	64,3%	43,8%	50%	19,9%
Brak aktywności zawodowej z powodu MS	83,3%	68,4%	66,7%	66,3%
Konieczność stałej opieki	62,5%	40,6%	83,3%	20,7%
Konieczność korzystania z opieki formalnej	12,5%	18,8%	16,7%	3,3%

Wyniki badania wskazują, że w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u 19,9% chorych stwierdzono najwyższe stopnie niepełnosprawności, 66,3% chorych nie pracowało zawodowo z powodu choroby, 20,7% wymagało stałej opieki u 3,3% konieczne było zapewnienie opieki formalnej [40].

Według danych NFZ w latach 2008-2016 liczba pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane w Polsce była stabilna i wynosiła około 43 tysiące rocznie. Koszty leczenia ponoszone przez NFZ wynikały przede

wszystkim z finansowania terapii lekowych w postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [40].

Tabela 10. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku; [40].

Wydatki	2008	2016
Wydatki na terapię pacjentów	137 mln zł	400 mln zł
Średnie wydatki w przeliczeniu na jednego pacjenta	3,5 tys. zł	9,2 tys. zł
Wydatki na programy lekowe w SM	ok. 74 mln zł	ok. 312 mln zł

Średnie wydatki na pacjenta wzrosły z 3,5 tys. zł w 2008 r. do kwoty ponad 9,2 tys. zł /pacjenta w 2016 r. Odsetek pacjentów, dla których NFZ finansował terapię w ramach programów lekowych wyniósł ok. 43 % (10 717 pacjentów) w 2016 r. W 2008 r. NFZ wydatkował na programy lekowe w SM ok. 74 mln zł, a w 2016 r. ok. 312 mln zł. Średnia wartość terapii jednego pacjenta wyniosła ok. 28,7 tys. zł. W analizowanym okresie, od 2008 do 2016 r., znacząco wzrosło finansowanie świadczeń zdrowotnych w ramach NFZ dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Poprawił się dostęp chorych do nowoczesnej terapii, ciągle jednak występują kolejki do świadczeń, problemy z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz znaczące różnice w finansowaniu świadczeń zdrowotnych dla pacjentów z SM pomiędzy województwami [40].

Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosły od ok. 256 mln zł w 2012 r. do ok. 296 mln zł w 2015 r. W wydatkach ogółem dominującą pozycję stanowiły wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2015 r. renty pobierało 19,3 tys. osób na łączną kwotę ok. 267 mln zł. Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w skali 2015 r. wyniosła ok. 14 tys. zł. Liczba dni absencji chorobowej w 2016 r. (250 tys. dni) w porównaniu z rokiem poprzednim (258 tys. dni) spadła o 3,3 proc. (8 tys. dni). W 2016 r. liczba osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w ciągu roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu stwardnienia rozsianego wyniosła 6 tys., przeciętna absencja chorobowa skumulowana (wynikająca z sumy dni absencji w roku dla danej osoby) przypadająca na 1 osobę wyniosła 41,79 dnia i w porównaniu z 2015 r. była krótsza o ok. 2 dni [40].

W zależności od przyjętej metody szacowania kapitału ludzkiego, chorzy na SM generowali koszty pośrednie na poziomie od 181,88 mln zł do 494,54 mln zł (w latach 2012-2015). Obserwowano dynamiczny (12 proc.) spadek kosztów pośrednich w wyniku utraty produktywności chorych na SM w 2016 r. w stosunku do 2015 r. Jednym z czynników, który miał na to wpływ może być poprawiający się rok do roku dostęp chorych w Polsce do nowoczesnych terapii [40].

Podsumowując, stwardnienie rozsiane jest chorobą niejednorodną, dlatego potrzeby pacjentów i warunki optymalnego leczenia i opieki zależą od postaci SM oraz występujących objawów, a optymalne zarządzanie chorobą wymaga uwzględnienia heterogeniczności tego schorzenia.

2.9.2. Jakość życia

Biorąc pod uwagę, że istotnym celem leczenia SM jest zminimalizowanie negatywnego wpływu schorzenia na codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich dotychczasowe życie, ocena jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stanowi ważny element procesu zarówno diagnostycznego jak i terapeutycznego. W Polsce przeprowadzonych zostało wiele badań oceniających jakość życia chorych z SM.

W badaniu Selmaj 2017 [42] analizowano zmianę jakości życia w zależności od stopnia niepełnosprawności (ocenianego w skali EDSS) u 411 pacjentów z Polski cierpiących na stwardnienie rozsiane, z czego 64% chorych objętych badaniem miało rzutowo-remisyjną postać choroby. W badaniu wykazano, związek pomiędzy spadkiem użyteczności mierzonej w skali EQ-5D a niepełnosprawnością, wskazując równocześnie, że spowolnienie progresji choroby może pozytywnie wpływać na jakość życia chorych.

Z kolei celem badania Snarska 2015 [43] była ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane oraz poznanie czynników wpływających na tę ocenę. Badanie przeprowadzono wśród 100 chorych na stwardnienie rozsiane (leczonych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku) za pomocą kwestionariusza skonstruowanego na potrzeby badań oraz standaryzowanej skali WHOQOL-BREF i skali EDSS. Dodatkowo analizowano ewentualne czynniki mogące mieć wpływ na ocenę jakości życia. Badania przeprowadzono wśród 100 chorych na stwardnienie rozsiane za pomocą kwestionariusza skonstruowanego na potrzeby badań oraz standaryzowanej skali WHOQOL-BREF i Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (EDSS). Średnia wieku badanych chorych wynosiła $41,9 \pm 10,3$ lat, a średnia czasu trwania choroby $11,1 \pm 8,9$ lat. Wśród objętych badaniem chorych:

- średni stopień niepełnosprawności według skali EDSS wynosił $2,7 \pm 2,0$;
- ogólna ocena jakości życia i własnego zdrowia wynosiła $3,4 \pm 0,9$,
- ocena własnego zdrowia wynosiła $2,9 \pm 0,8$.

Ponadto, w badaniu wykazano, że nieprawność chorych wzrasta wraz z wiekiem chorego, czasem trwania choroby, liczbą rzutów, a zmniejszała się w wyniku zastosowanego leczenia oraz wpływała na funkcjonowanie we wszystkich obszarach. Z kolei na pogorszenie ogólnej jakości życia chorych wpływał czas trwania choroby, liczba hospitalizacji, liczba rzutów i skala niewydolności ruchowej, a nie wpływał okres postawienia diagnozy, zastosowane leczenie, jak również wiek zachorowania.

W badaniu Bejer 2015 [44] oceniano zależność pomiędzy jakością życia pacjentów (oceniającą za pomocą kwestionariusza SF-36) ze stwardnieniem rozlanym a stopniem niesprawności ruchowej (oceniającą za pomocą skali EDSS). Badanie zostało przeprowadzone na grupie 40 chorych (80% stanowiły kobiety) podczas spotkania Oddziału Rzeszowskiego Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego. Wśród wszystkich 8 kategorii kwestionariusza SF-36 ankietowani najgorsze wyniki uzyskali w zakresie ogólnego stanu zdrowia, ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz w zakresie witalności. W badaniu wykazano również, że jakość życia chorych na stwardnienie rozlane jest gorsza w wymiarze fizycznym niż w wymiarze mentalnym. Jednocześnie, wraz z obniżaniem się sprawności ruchowej do poziomu 6,5 pkt wg EDSS (duża niesprawność ruchowa), jakość życia pogarsza się w obszarze funkcjonowania fizycznego.

Również Oddział w Lublinie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego przeprowadził analizę jakości życia chorych ze stwardnieniem rozlanym przy pomocy sondażu diagnostycznego, wśród osób przebywających w środowisku domowym, a także na forach internetowych poświęconych SM. Badaniem objęto 78 osób, z czego blisko połowa (48,7%) cierpiała na rzutowo-remisyjną postać choroby. W badaniu wykazano, że stwardnienie rozlane jest przyczyną chronicznego zmęczenia, które odbiera pacjentom ochotę do podejmowania wszelkiej aktywności. Prowadzi to do znacznego obniżenia jakości życia oraz zaniżania przez chorych ogólnej oceny stanu zdrowia. Choroba destrukcyjnie wpływa na stan psychiczny pacjentów poprzez negatywne uczucia wywołane przez zaburzenia myślenia oraz problemy z pamięcią i z koncentracją uwagi. Głównym problemem pacjentów z SM jest przewyżnienie funkcjonalnych deficytów związanych z chorobą. Wydolność funkcjonalna warunkuje fizyczny aspekt jakości życia jednostki, jakość nawiązywanych przez chorego relacji społecznych oraz jego funkcjonowanie w środowisku [45].

Podsumowując, stwardnienie rozlane ma negatywny wpływ na większość obszarów życia, co prowadzi do znacznego obniżenia jego jakości. U większości chorych SM wywiera wpływ na wszystkie aspekty ich życia, zmianie ulegają plany i decyzje odnośnie przyszłości jak i stosunki rodzinne, przyjacielskie czy relacje z otoczeniem.

2.9.3. Niezaspokojone potrzeby medyczne

U pacjentów ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego w przebiegu choroby obserwuje się występowanie rzutów choroby, trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Po zakończeniu rzutu objawy choroby ustępują, jednak z czasem stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ każdy rzut pozostawia po sobie pewien deficyt neurologiczny. Dlatego ważne jest szybkie wdrożenie skutecznego leczenia.

Natalizumab należy do grupy leków modyfikujących przebieg choroby i jest wskazany w leczeniu II linii w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego lub w leczeniu I linii w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Natalizumab jest wysoce skutecznym lekiem w terapii RRMS, pozwalającym m.in. zmniejszyć aktywność choroby, częstotliwość nawrotów i progresję niepełnosprawności [46].

W chwili obecnej jest on podawany pacjentom co 4 tygodnie w formie wlewu dożylnego trwającego ponad jedną godzinę. W związku z taką formą podawania leku, konieczna jest wizyta chorego w specjalistycznej placówce, co dla chorych z tym schorzeniem jest kłopotliwe. Ponadto, w przypadku pacjentów ze słabym dostępem do żył podawanie leku w formie dożylnej jest trudne lub w niektórych przypadkach niemożliwe.

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnie umożliwia znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95% i może trwać zaledwie kilka minut)², nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych, prewencją zakażeń szpitalnych a także redukcji obciążenia personelu medycznego, poprzez skrócenie czasu podania leku i monitorowania pacjentów.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®) podawany podskórnie (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).

² Wg ChPL dla Tysabri® podawanego dożylnie wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu, dla leku Tysabri® podawanego podskórnie wstrzyknięcie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinna obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

Na terenie Unii Europejskiej (UE) natalizumab (przeznaczony do podawania dożylnego) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Ltd. przez Komisję Europejską dnia 27 czerwca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016. Z kolei natalizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w ampułkostrzykawce uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie UE dnia 26 marca 2021 roku [2].

Zalecana dawka natalizumabu wynosi 300 mg, podawanego podskórnie co 4 tygodnie. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego [2].

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri®, w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozdz. 10.1) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego.

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem [2].

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu

i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym [2].

Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego dożylnie oceniano w badaniu RCT I fazy o akronimie DEFINE [48]. Do badania włączono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (N=24) lub postacią wtórnie postępującą (N=52), wcześniej nie leczonych natalizumabem. Wyniki badania wykazały porównywalny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu podawanego podskórnie i w formie infuzji dożylnej. Co więcej, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pozostały niezmienione u pacjentów, którzy zmienili leczenie z zastosowaniem natalizumabu w formie infuzji dożylnej na lek podawany podskórnie. Nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia natalizumabem, a profil bezpieczeństwa w przypadku obu form administracji leku był porównywalny [48].

Efektywność kliniczną jak również profil farmakokinetyczny natalizumabu w formie podskórnej w porównaniu do natalizumabu w formie infuzji dożylnej analizowano także w badaniu RCT II fazy, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci infuzji dożylnej (badanie o akronimie REFINE) [47]. W badaniu tym analizowano różne schematy dawkowania natalizumabu, przy czym w niniejszym opracowaniu omówiono jedynie dane dotyczące dawkowania zgodnego z ChPL Tysabri® czyli 300 mg co 4 tygodnie. Wyniki badania REFINE wykazały, że natalizumab podawany podskórnie wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną względem natalizumabu w formie infuzji dożylnej. Obserwowano m.in.:

- porównywalną średnią liczbę unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI po 60 tygodniach leczenia (0,02 vs 0,23),
- porównywalne roczne wskaźniki nawrotów choroby (0,08 vs 0,07),
- porównywalne odsetki pacjentów z nawrotem (9,1% vs 7,8%) po 60 tygodniach leczenia,
- porównywalne odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego niezależnie od przyczyny (15,6% vs 17,0%) po 60 tygodniach leczenia;
- porównywalne odsetki pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem niepełnosprawności (4,8% vs 5,9%) po 60 tygodniach leczenia.

Dodatkowo wykazano, że profil farmakokinetyczny oraz farmakodynamiczny natalizumabu podawanego podskórnie był porównywalny z profilem leku podawanego w formie infuzji dożylnej.

Natomiast profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego w formie infuzji dożylniej, przy czym obserwowano niską częstość zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku takich jak reakcje w miejscu podania czy ból w związany z podaniem. W trakcie badania nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-natalizumab. Wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego odnotowano jedynie u 8% leczonych pacjentów [47].

Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnie umożliwia znaczące skrócenie czasu podawania leku - około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95% i trwa zaledwie kilka minut. W przypadku produktu Tysabri® podawanego dożylnie wlew trwa 1-godzinę z dodatkowo 1 godziną obserwacji po podaniu wlewu. Z kolei dla leku Tysabri® podawanego podskórnie wstrzyknięcie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut) z 1-godzinną obserwacją, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem [2].

Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, jak również jej poprawy, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia nawrotów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych. Zapewnienie pacjentom dostępu do alternatywnej formy podania natalizumabu (podskórnie) pozwoli nie tylko na znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten ulega skróceniu o ponad 95% i trwa zaledwie kilka minut) ale również umożliwi i ułatwi leczenie pacjentów, u których dostęp do żył jest utrudniony.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – natalizumab podawany podskórnie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [84] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [83] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYwnYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [84], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Zarówno polskie jak i światowe wytyczne kliniczne w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zalecają stosowanie: interferonów beta, GA, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [20], [32], [34]. Dodatkowo niektóre wytyczne dopuszczają jako alternatywę zastosowanie w I linii również alemtuzumabu [20] czy fingolimodu [34]. **Z kolei w przypadku terapii drugiego rzutu, większość wytycznych zaleca zastosowanie alemtuzumabu, natalizumabu lub fingolimodu [20], [34], [35].**

Z kolei zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego zalecane są:

- kładrybina - leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS (przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie); 2. RRMS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI,
- fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β ,
- **natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej nawrotów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI).**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku, obowiązującym od 1 maja 2021 roku [5], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- **w ramach programu lekowego B.29 Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35):** fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, teryflunomid; przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego;
- **w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35):** alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, przy spełnieniu określonych kryteriów przedstawionych w zapisie programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2021 roku [5], w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w ramach programu B.46 refundacji podlega natalizumab w formie dożylniej (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 300 mg; 1 fiol.po 15 ml).

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z wytycznymi [84] komparatorem dla ocenianej

technologii jest ta z opcji terapeutycznych, która zostanie przez nią zastąpiona. W tym przypadku, kiedy dla ocenianej interwencji istnieje refundowana technologia opcjonalna w postaci leku **zawierającego tą samą substancję czynną, refundowaną w identycznie sformułowanym wskazaniu**, wydaje się, że to właśnie natalizumab w podaniu dożylnym jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji. **W pierwszej kolejności lekarz podejmuje decyzje o wyborze leku a następnie drogi podania. Podanie podskórne ma być alternatywą dla chorych leczonych lub kwalifikujących się do terapii natalizumabem podawanym dożylnie**, stąd też porównanie z innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.46 jest niezasadne.

Podsumowując, mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego oraz sposób finansowania w Polsce, właściwym komparatorem dla natalizumabu w postaci podskórnej będzie natalizumab w postaci dożylnej, stanowiący aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych.

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – taki sam, wskazany powyżej komparator zostanie uwzględniony w obu analizach.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Głównym celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego, która zwykle narasta po każdym kolejnym rzucie choroby. W związku z tym analiza skuteczności klinicznej powinna opierać się o istotnie kliniczne punkty końcowe odzwierciedlające stan sprawności pacjentów oraz częstość rzutów choroby, które bezpośrednio wpływają na pogorszenie stanu zdrowia i jakości życia chorego na RRMS.

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie EMA/CHMP/771815/2011 Rev2 [49] ocena skuteczności terapii SM w przypadku terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:

- rzutami choroby - roczny wskaźnik rzutów (ang. *annual relapse rate*; ARR), czas do wystąpienia rzutu,
- niepełnosprawnością – czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności, ocena niepełnosprawności,
- jakością życia związaną ze zdrowiem (za pomocą powszechnie znanych i wykorzystywanych skal lub kwestionariuszy),
- obrazowaniem rezonansem magnetycznym – objętość lub powierzchnia nowych zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI,
- bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane).

Zgodnie z wytycznymi EMA zmiany w obrazie MRI mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku badań mających na celu wykazanie klinicznego podobieństwa pomiędzy dwoma produktami [49], tak jak jest to w przypadku porównania natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego w formie infuzji dożylniej. Dodatkowo EMA zaleca potwierdzenie uzyskanych wyników w ramach obrazowania MRI za pomocą takich punktów końcowych jak np. roczny wskaźnik rzutów czy odsetek pacjentów bez nawrotu choroby.

Roczny wskaźnik rzutów został przez EMA uznany za akceptowalny parametr w ocenie skuteczności, jednak ograniczeniem ARR są trudności w diagnostyce rzutów choroby, gdyż pogorszenie stanu zdrowia wynikające z infekcji, przegrzania lub stresu może być mylnie zakwalifikowane jako nawrót choroby [49].

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji zostanie scharakteryzowany w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo oceniona zostanie immunogenność natalizumabu na podstawie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anty-natalizumab.

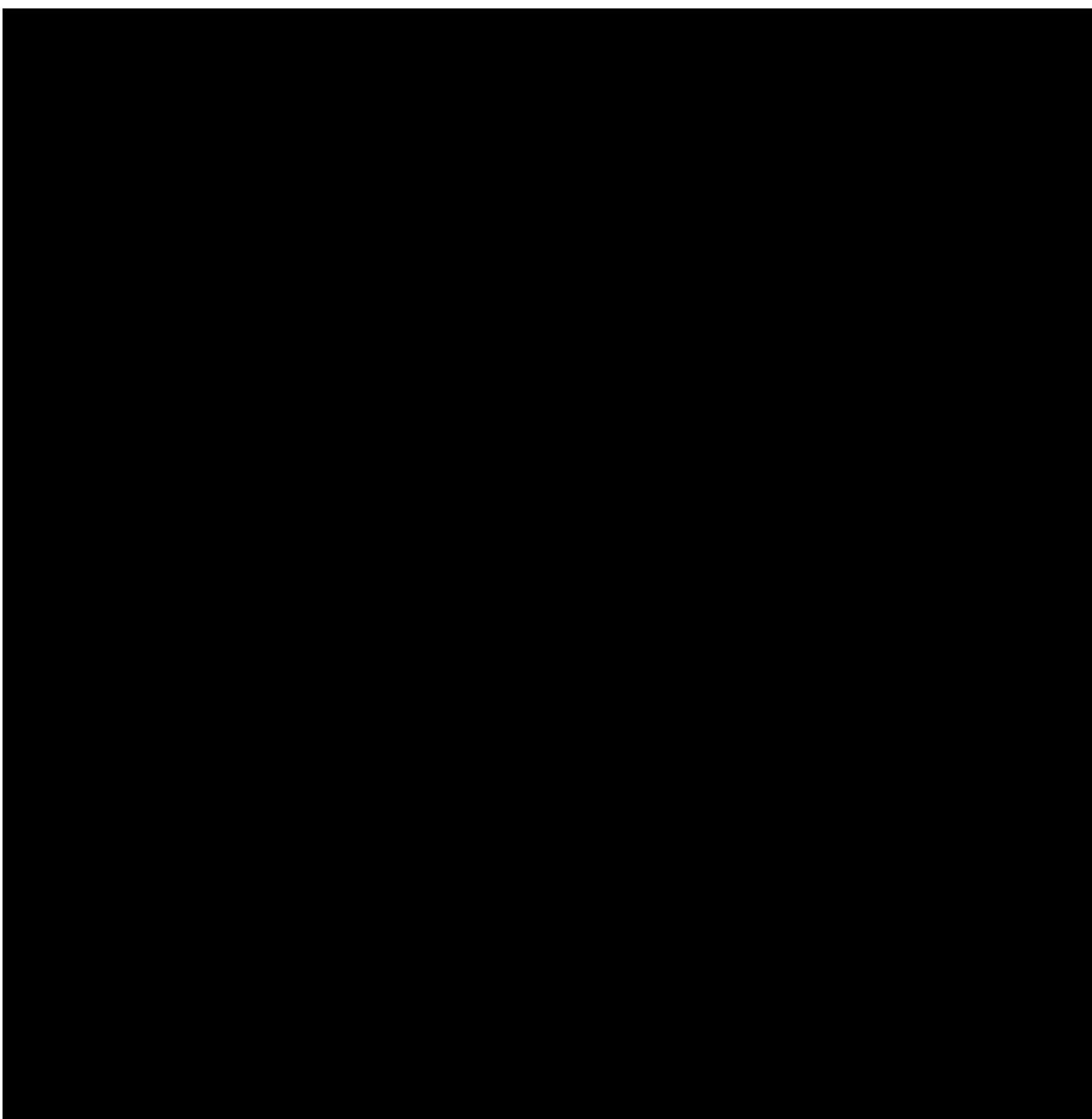
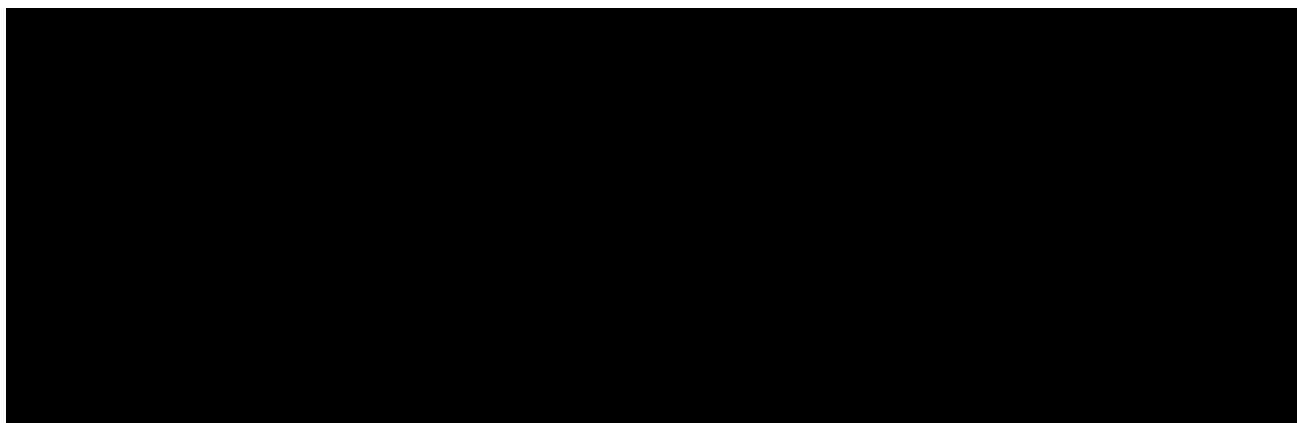
Biorąc pod uwagę, że komparatorem dla analizowanej interwencji jest natalizumab podawany w formie dożylniej, zdecydowano również o przedstawieniu danych dotyczących profilu farmakokinetycznego oraz farmakodynamicznego analizowanych opcji terapeutycznych.

Podsumowując, analizowanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie będą:

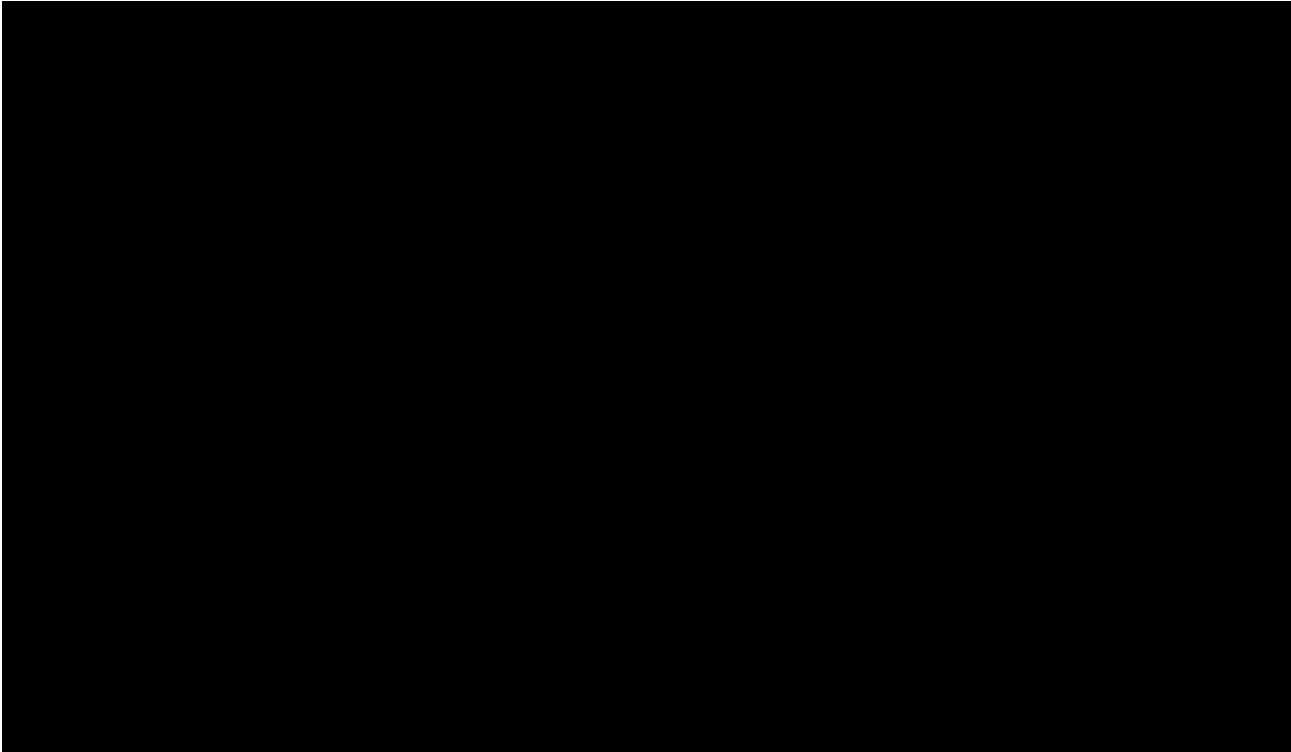
- zmiany w obrazie MRI (łącznie średnia liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI, zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2),
- roczny wskaźnik rzutów,
- zmiana stopnia niepełnosprawności (oceniana w skali EDSS, MSFC oraz za pomocą innych testów oceniających dysfunkcje neurologiczne),
- odsetek pacjentów z nawrotami,
- profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny,
- immunogenność (odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-natalizumab),
- profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane).

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ I LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ



Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego



Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zostały przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatora w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (kwiecień 2021).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [57]	Brak opinii [57]	Brak opinii [57]
Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [Komparator]	Brak opinii [57]	<p>Pozytywna opinia [58]</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej (w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym; ICD-10 G35.0”)</p>	<p>Pozytywna opinia [59]</p> <p>Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym ze złożonym wnioskiem, wydawanego pacjentom bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego, z utworzeniem odrębnej grupy limitowej (w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym; ICD-10 G35.0”).</p>
	Brak opinii [57]	Pozytywna opinia [60]	Brak opinii [57]

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</p> <p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p>	
	Brak opinii [57]	<p>Pozytywna opinia [61]</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego TYSABRI (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12– 18 r.ż. Rada zaleca jednocześnie ponowną ocenę zasadności refundacji leku po upływie 2 lat i rozważenie utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pediatrycznej lub kwalifikacji dzieci do leczenia przez zespół ekspertów. Zdaniem Rady brak jest obecnie alternatywy dla stosowania natalizumabu w przedmiotowym wskazaniu.</p>	Brak opinii [57]
	Brak opinii [57]	<p>Pozytywna opinia [62]</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 roku</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml), kod EAN: 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekiem</p>	<p>Pozytywna opinia [63]</p> <p>Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionej propozycji dzielenia ryzyka i uważa, że powinien zostać ustalony taki instrument, który zapewni efektywność kosztową we wszystkich scenariuszach i ograniczy negatywny wpływ na budżet.	lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji do tej pory (kwiecień 2021) nie rozpatrywali finansowania ze środków publicznych natalizumabu podawanego podskórnio.

Natomiast zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie w zakresie finansowania ze środków publicznych leku Tysabri® (natalizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji):

- w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym; ICD-10 G35.0” – 2013 rok;
- w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekiem pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionej propozycji dzielenia ryzyka i uważa, że powinien zostać ustalony taki instrument, który zapewni efektywność kosztową we wszystkich scenariuszach i ograniczy negatywny wpływ na budżet – 2016 rok.

Dodatkowo Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko odnośnie rekomendacji finansowych dla natalizumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji:

- w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – 2013 rok,
- w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż. – 2015 rok.

7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPparator W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (natalizumab, podawany podskórnie) oraz aktywnego komparatora (natalizumab; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocenia interwencja wnioskowana oraz aktywny komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszukanie: kwiecień 2021) w analizowanym wskazaniu.

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [64]	-
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [65] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych natalizumabu u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2007
		Pozytywna rekomendacja [66] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych natalizumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (zniesiono wcześniejsze ograniczenie wiekowe).	2019
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [67] Rekomendacja w przygotowaniu Prowadzona przez Agencję ocena dotyczy zastosowania natalizumabu do podania podskórnego w analogicznym wskazaniu jak natalizumabu podawanego drogą dożylną.	kwiecień 2021
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [Komparator]	Negatywna rekomendacja [68] Agencja nie rekomenduje finansowania natalizumabu w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (z powodu niedostatecznych dowodów naukowych oraz wysokich kosztów).	2006
		Pozytywna rekomendacja [69] Agencja rekomenduje finansowanie natalizumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym spełniającym wszystkie następujące kryteria:	2008

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		-wystąpienie niepowodzenia leczenia co najmniej dwoma innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, lub obecność przeciwwskazań bądź nietolerancji terapii innymi DMT, - znaczny wzrost liczby nowych zmian w sekwencji T2 w porównaniu do poprzedniego badania MRI lub wystąpienie co najmniej jednej zmiany po wzmocnieniu gadolinem, - co najmniej dwa rzuty choroby w poprzednim roku.	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [70]	-
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [Komparator]	Pozytywna opinia [71] Agencja rekomenduje finansowanie natalizumabu u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2007
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [72]	-
		Negatywna opinia [73] Agencja nie rekomenduje finansowania natalizumabu w ramach NHS Scotland w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego dla następujących grup pacjentów: pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem beta oraz pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią RRMS.	2006
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [Komparator]	Pozytywna opinia [74] Agencja rekomenduje finansowanie w ramach NHS Scotland natalizumabu w przypadku ograniczonego stosowania w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) tylko u pacjentów z szybko rozwijającym się ciężkim RRMS definiowanym jako wystąpienie dwóch lub więcej nawrotów powodujących niepełnosprawność w ciągu jednego roku i jednej lub więcej zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI lub znaczny wzrost obciążenia zmianami T2 w porównaniu z poprzednim MRI.	2007
		Negatywna opinia [75] Agencja nie rekomenduje finansowania natalizumabu w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) u dorosłych pacjentów w wieku 18	2014

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p>lat i starszych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia octanem glatirameru.</p> <p>Natalizumab nie jest rekomendowany w tym wskazaniu przez SMC ponieważ podmiot odpowiedzialny nie zgłosił wniosku o rozpatrzenie możliwości finansowania w ramach NHS Scotland.</p>	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [76]	-
		<p>Brak opinii [76]</p> <p>Ze względu na brak zgłoszenia przez Podmiot odpowiedzialny, nie rozważano zasadności finansowania natalizumabu w analizowanym wskazaniu.</p>	2020
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [Komparator]	Agencja uznaje pozytywną rekomendację wydaną przez NICE [76].	2006
		<p>Brak opinii [77]</p> <p>Ze względu na brak zgłoszenia przez podmiot odpowiedzialny, nie rozważano zasadności finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów w wieku 18 lat i starszych z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS) z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia octanem glatirameru.</p>	2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [78]	-
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [Komparator]	<p>Pozytywna opinia [79]</p> <p>Agencja rekomenduje finansowanie natalizumabu w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną RRMS pomimo leczenia interferonem beta lub u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego.</p>	2007
		<p>Pozytywna opinia [86]</p> <p>Agencja rekomenduje kontynuację finansowania natalizumabu w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną RRMS pomimo leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby lub u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego.</p>	2018
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Natalizumab (produkt leczniczy)	Brak opinii [80]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]		
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [Komparator]	Pozytywna opinia [81] Agencja rekomenduje finansowanie natalizumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.	2008
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania podskórnego) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [82]	-
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [Komparator]	Brak opinii [82]	-

Żadna z agencji nie wydała do tej pory (kwiecień 2021) rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnice w analizowanym wskazaniu. Jedynie kanadyjska agencja CADTH rozpoczęła proces oceny wnioskowanej interwencji [67]. Należy mieć na uwadze, że natalizumab w tej formie podania został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (26.03.2021).

Z kolei w przypadku natalizumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji rekomendacje pozytywne w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wydały następujące agencje: australijska PBAC [65], [66], kanadyjska CADTH [69], brytyjska NICE [71], szkocka SMC [74], francuska HAS [79], oraz niemiecka G-Ba [81]. Przy czym, kanadyjska CADTH rekomenduje finansowanie natalizumabu jedynie u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym spełniającym wszystkie następujące kryteria:

- wystąpienie niepowodzenia leczenia co najmniej dwoma innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, lub obecność przeciwwskazań bądź nietolerancji terapii innymi DMT,
- znaczny wzrost liczby nowych zmian w sekwencji T2 w porównaniu do poprzedniego badania MRI
- wystąpienie co najmniej jednej zmiany po wzmocnieniu gadolinem,
- co najmniej dwa rzuty choroby w poprzednim roku [69].

Z kolei NICE [71] rekomenduje finansowanie natalizumabu w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Agencja walijska AWMSG uznała pozytywną rekomendację wydaną przez NICE [76].

Natomiast SMC [74] oraz HAS [79] rekomendują finansowanie w przypadku wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Szwedzka SBU nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych analizowanej interwencji. Dodatkowo odnaleziono dwie negatywne rekomendacje wydane przez kanadyjską agencję CADTH [68] oraz szkocką SMC [73], jednak należy zaznaczyć, że obie te agencje później wydały pozytywne opinie w zakresie finansowania natalizumabu w terapii stwardnienia rozsianego.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/> (kwiecień 2021).
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®.
- [3] Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2014.
- [4] JustCoding Guide to the 2017 IND-10-CM Updates. HCPPro 2016.
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> (kwiecień 2021).
- [6] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-review. *European Journal of Neurology*. 2019; 26:27-40.
- [7] Tur C, Thompson AJ. Early accurate diagnosis crucial in multiple sclerosis. *The Practitioner*, 2015; 259 (1785): 21–27.
- [8] Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
- [9] Analiza Weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016 (Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”).
- [10] <https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/stwardnienie-rozsiane-objawy-przyczyny-i-leczenie,6619,n,192;> (kwiecień 2021)
- [11] Kurtzke J.F.: Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 2013; 136: 2904–2917.
- [12] Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Rosciane Ich Opiekunów i Przyjaciół (<https://sm-sos.pl/>); (kwiecień 2021).
- [13] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (<https://www.ptsr.org.pl/>); (kwiecień 2021).
- [14] Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2011; 72(10):146–151.
- [15] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2011; 72(11):174–176.
- [16] Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) – według J. Kurtzkiego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019 (https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491); (kwiecień 2021).
- [17] Walczak A. Skale kliniczne oceny nieprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008; 4(A): 70. .
- [18] Polman CH, Reingold S.C., Eden G, i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- [19] Frohman T, O'Donoghue D, Northrop D. A practical primer. *Multiple Sclerosis for the Physician Assistant*. 2011.
- [20] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (2): 80–95. (https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570/37745); (kwiecień 2021).
- [21] Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr. Opin. Neurol*. 2018; 31: 233–243. Tłumaczenie: Biodzioch M. (<https://www.mp.pl/neurologia/stwardnienie-rozsiane/203113,metody-leczenia-modyfikujacego-przebieg-stwardnienia-rozsianego-nowy-schemat-postepowania>) ; (kwiecień 2021).
- [22] NICE Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways. 2019 <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-overview#content=view-node%3AAnodes-okrelizumab&path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml>; (kwiecień 2021).
- [23] McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature Immunology*. 2007; 8(9):913–919. 27.

- [24] Farrell R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2005; 10(4):797–816
- [25] Król T, Mikita K, Rutkowska M, i wsp. Ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozlane. *Med Rodz*. 2018; 21(2A):3-8.
- [26] Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2006; 40(4):336–341.
- [27] Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i in. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozlanego na Jakość Życia Chorych (MSIS29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.
- [28] Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, i in. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(4):411–419.
- [29] Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(9):817–827.
- [30] Mills R, Young C, Nicholas R, i in. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
- [31] NICE Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186] (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/Recommendations#providing-information-and-support>); (kwiecień 2021).
- [32] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, i wsp.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018; 24(2) 96–120.
- [33] AAN Summary of Practice Guideline for Clinicians. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.
- [34] Scolding N, Barnes D, Cader S, i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;0:1–7.
- [35] Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2020; 47: 437–455.
- [36] AWA OT.4331.16.2020 Betaferon.
- [37] AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab
- [38] Broła W, Sobolowski P, Zak M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019) 33–38.
- [39] Humańska MA, Śieg P, Rezmerska L, i wsp. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozlane. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne*. 2013; 2(5): 188-194.
- [40] Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozlanego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa. 2018.
- [41] Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozlanym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*. 2010;2:213-220.
- [42] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, i wsp. New insights into the burden and cost of multiple sclerosis in Europe. Results for Poland. *Mult. Scler*. 2017;23(2):130-142.
- [43] Snarska K, Karwowska M, Kapica-Topczewska K, i wsp. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Nursing Problems*.2016;23(3): 349-356.
- [44] Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozlane a stopień niepełnosprawności ruchowej – doniesienie wstępne. *Med. Ig Nauk Zdr*. 2015;21(4):402-407.
- [45] Lorencowicz R, Jasol J, Siek A, i wsp. Wpływ wybranych czynników na jakość życia chorych na stwardnienie rozlane. http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/lorencowicz_r5p.pdf (kwiecień 2021).
- [46] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i wsp. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

- [47] Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 14 DOI: 10.1177/13524585211003020
- [48] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2016, 56(10) 1254–1262.
- [49] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2
- [50] UCHWAŁA Nr 11/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html> (kwiecień 2021).
- [51] UCHWAŁA Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (kwiecień 2021).
- [52] UCHWAŁA Nr 22/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-222019iii,6505.html> (kwiecień 2021)
- [53] UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (kwiecień 2021).
- [54] UCHWAŁA Nr 21/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-212018iii,6465.html> (kwiecień 2021).
- [55] UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> (kwiecień 2021).
- [56] UCHWAŁA Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html> (kwiecień 2021).
- [57] AOTMiT. <http://www.aotm.gov.pl/www/> (kwiecień 2021).
- [58] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/SRP/U_1_1_130107_stanowisko_1_Tysabri_natalizumab.pdf (kwiecień 2021)
- [59] AOTMiT. Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/REK/RP_1_2013_Tysabri.pdf (kwiecień 2021).
- [60] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w zakresie możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/156/ORP/U_18_288_130701_opinia_187_off-label.pdf (kwiecień 2021).
- [61] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków GILENYA (fingolimodum) i TYSABRI (natalizumabum) przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/134/ORP/U_31_331_151012_opinia_214_Gilena_Tysabril_off_1_abel.pdf (kwiecień 2021).
- [62] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) kod EAN: 5909990084333, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekiem pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/SRP/U_17_208_20160530_stanowisko_48_Tysabri_natalizumab_w_ref.pdf (kwiecień 2021).
- [63] AOTMiT. Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/REK/RP_31_2016_Tysabri_zolta.pdf (kwiecień 2021).
- [64] PBAC <http://www.pbs.gov.au> (kwiecień 2021).
- [65] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-11/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf> (kwiecień 2021)
- [66] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/natalizumab-psd-july-2019.pdf> (kwiecień 2021)
- [67] CADTH. <https://www.cadth.ca/natalizumab-15> (kwiecień 2021).
- [68] CADTH. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri_e_April-26-2007.pdf (kwiecień 2021)
- [69] CADTH. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf (kwiecień 2021)
- [70] NICE. <https://www.nice.org.uk/> (kwiecień 2021).
- [71] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127> (kwiecień 2021).
- [72] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (kwiecień 2021).
- [73] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/natalizumab-300mg-concentrate-for-solution-for-infusion-tysabri-fullsubmission-32906/> (kwiecień 2021).
- [74] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/natalizumab-300mg-concentrate-for-solution-for-infusion-tysabri-resubmission-32906/> (kwiecień 2021)
- [75] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/natalizumab-tysabri-nonsubmission-97914/> (kwiecień 2021)
- [76] AWMSG. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/natalizumab-tysabri/> (kwiecień 2021)
- [77] AWMSG. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/natalizumab-tysabri/> (kwiecień 2021).
- [78] HAS. <https://www.has-sante.fr/> (kwiecień 2021).
- [79] HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf (kwiecień 2021)
- [80] G-BA. <https://www.g-ba.de/> (kwiecień 2021).
- [81] G-BA. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf (kwiecień 2021)
- [82] SBU <https://www.sbu.se> (kwiecień 2021).
- [83] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (kwiecień 2021)
- [84] Wytyczne AOTMiT oceny technologii medycznych. Sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (kwiecień 2021).

-
- [85] UCHWAŁA Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (kwiecień 2021)
- [86] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/tysabri_picreeval_avis3_ct16918.pdf (kwiecień 2021)

9. SPIS TABEL

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [5].	13
Tabela 2. Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM [3], [15].	21
Tabela 3. Kryteria rozpoznania RRMS według McDonald’a [6].	22
Tabela 4. Diagnostyka różnicowa SM [7].	23
Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu stwardnienia rozsianego w Polsce – leki modyfikujące przebieg choroby [5].	27
Tabela 6. Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, <i>Expanded Disability Status Scale</i>); [16].	29
Tabela 7. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (stan na: kwiecień 2021).	34
Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019 oraz liczba pacjentów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby w ramach programów lekowych B.29 i B.46 [36], [85]. ..	41
Tabela 9. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku, obciążenia społeczne; [40].	42
Tabela 10. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku; [40].	43
Tabela 11. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (kwiecień 2021).	56
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana oraz aktywny komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (ostatnie przeszukanie: kwiecień 2021) w analizowanym wskazaniu.	59
Tabela 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Tysabri® (natalizumab) [2].	70

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tysabri® [2].

Tabela 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Tysabri® (natalizumab) [2].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.	
Mechanizm działania	<p style="text-align: center;"><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej.</p> <p>Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem. Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonka ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonka i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.</p>	
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 1 x fiolka 15 ml. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.	Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Wskazania do stosowania	TYSABRI jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI. 	
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Produkt TYSABRI 300 mg jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania natalizumabu po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu TYSABRI i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).</p> <p><u>Ponowne podanie</u> Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu.</p> <p><u>Populacje specjalne</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Stosowanie produktu TYSABRI nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</i> Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p>	<p>Leczenie należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Leczenie w warunkach domowych nie jest zalecane.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki.</p> <p>Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama.</p> <p><u>Ponowne podanie</u> Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu. Każda zmiana drogi podania produktu leczniczego powinna być dokonywana po 4 tygodniach od podania poprzedniej dawki.</p> <p><u>Populacje specjalne</u> <i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</i> Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TYSABRI u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.	sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.
Sposób podawania	<p>Produkt TYSABRI jest przeznaczony do podania dożylnego.</p> <p>Po rozcieńczeniu roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Produktu Tysabri 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.</p>	<p>Wstrzyknięcie podskórne podawane przez fachowy personel medyczny.</p> <p>Należy podać dwie ampułko-strzykawki we wstrzyknięciu (łącznie dawka 300 mg), jedną po drugiej bez większego odstępu czasu między wstrzyknięciami. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym. Wstrzyknięcia podskórne należy wykonywać w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Nie wstrzykiwać leku w miejsce, gdzie skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona lub występuje siniak, zakażenie czy blizna. Podczas wyjmowania ampułko-strzykawki z miejsca wstrzyknięcia należy puścić tłok i wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Puszczanie tłoka umożliwi osłonięcie igły osłoną zabezpieczającą igłę. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w odległości większej niż 3 cm od miejsca wykonania pierwszego wstrzyknięcia.</p> <p>Pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięć podskórnych oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości.</p> <p>W przypadku pierwszych 6 dawek pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięcia oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości. Następnie, niezależnie od drogi podania, 1-godzinna obserwacja można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.</p> <p>Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce, nie jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive multifocal leukoencephalopathy – PML).</p> <p>Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią).</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.	
	Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)</u></p> <p>Stosowanie produktu TYSABRI wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia produktem TYSABRI. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. <i>granule cell neuronopathy</i>, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych produktem TYSABRI. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).</p> <p style="text-align: center;">Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obecność przeciwciał anti-JCV, - Czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem produktem TYSABRI. - Stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI. <p>Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV oraz leczenie produktem TYSABRI ponad 2 lata oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe.</p> <p>U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.</p> <p>U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami produktu TYSABRI (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z klinicznie i statystycznie istotnym obniżeniem mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznan. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na ten temat, patrz: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri.</p> <p>Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV</u></p> <p>Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.</p> <p>Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML.</p> <p>Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin).</p> <p>Przesiewowe badania MRI w kierunku PML</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagane jest niedawno wykonane (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.</p> <p>Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub • pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. <p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata.</p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).</p> <p>PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.</p> <p>W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.</p> <p>Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną.</p> <p>W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>lekarza. Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdzkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.</p> <p>Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri® powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.</p> <p>Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.</p> <p>Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.</p> <p>Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX.</p> <p>PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)</p> <p>Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.</p> <p>Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne</p> <p>Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą.</p> <p>Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.</p> <p>To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Ostra martwica siatkówki (ang. <i>acute retinal necrosis</i>, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.</p> <p>Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri®. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia.</p> <p>Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>Wskazówki edukacyjne</p> <p>Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza. Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym. Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.</p> <p>Nadwrażliwość</p> <p>Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylnym. Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględniać możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania. Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości. Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości. Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri®, są ograniczone.</p> <p>Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i z tego względu jest przeciwwskazane.</p> <p>W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylnej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.</p> <p>Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące</p> <p>Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności. Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło. Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenię ani limfopenia.</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.</p> <p>Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.</p> <p>Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.</p> <p>Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.</p> <p style="text-align: center;">Immunogenność</p> <p>Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.</p> <p>Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem.</p> <p style="text-align: center;">Oddziaływania na wątrobę</p> <p>Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.</p> <p style="text-align: center;">Przerywanie leczenia</p> <p>W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem.</p> <p>W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.</p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>Zawartość sodu (natalizumab do podania podskórnego) Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Zawartość sodu (natalizumab do podania dożylnego) Przed rozcieńczeniem, ten produkt leczniczy zawiera 52 mg sodu na fiolkę produktu leczniczego, co odpowiada 2,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.</p>	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Szczepienia</u> W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nielezionej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (ang. <i>keyhole limpet haemocyanin</i>). Nie badano żywych szczepionek.</p>	
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.</p> <p><u>Ciąża</u> Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję</p> <p>Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na ten produkt leczniczy miała wpływ na wynik ciąży.</p> <p>Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri obejmował 355 przypadków ciąż z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąż u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.</p> <p>Przypadki przedstawione w opublikowanej literaturze obejmowały przejściową, łagodną do umiarkowanej małopłytkowość i niedokrwistość u niemowląt matek narażonych na działanie natalizumabu w trzecim trymestrze ciąży. Zaleca się zatem monitorowanie noworodków matek narażonych na działanie tego produktu leczniczego w trzecim trymestrze ciąży pod kątem możliwych nieprawidłowości hematologicznych.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznany. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.</p> <p><u>Płodność</u></p>	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.	
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Produkt Tysabri® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy	
Działania niepożądane	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%). W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym we wlewie dożylnym i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem natalizumabu, były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, w formie tabelarycznej przedstawione są w ChPL Tysabri.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR)</u></p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (placebo: 18,7%). Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt TYSABRI. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.</p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylnej) przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).</p> <p>W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylnej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).</p> <p><u>Opis wybranych działań niepożądanych</u></p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w ciągu godziny po podskórnych wstrzyknięciach. Liczba pacjentów poddanych analizie w badaniach DELIVER i REFINE była mała</p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności produktu TYSABRI i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.</p> <p><i>Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne</i></p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej <i>Cryptosporidium</i>. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.</p> <p>W badaniach klinicznych, zakażenia wirusem opryszczki (wirus <i>Varicella zoster</i>, wirus <i>Herpes simplex</i>) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych</p>	<p>otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.</p> <p><i>Immunogenność</i></p> <p>U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) podczas badania.</p> <p>Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia produktem TYSABRI przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat.</p> <p>Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących TYSABRI zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz niekiedy, leczenie operacyjne. Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu produktu TYSABRI do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.</p> <p style="text-align: center;"><i>Oddziaływania na wątrobę</i></p> <p>Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna</i></p> <p>U pacjentów leczonych tym produktem leczniczym w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.</p> <p style="text-align: center;"><i>Nowotwory złośliwe</i></p> <p>Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab, a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.</p> <p style="text-align: center;"><i>Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych</i></p> <p>W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie produktem TYSABRI wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących</p>	<p style="text-align: center;"><u><i>Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne</i></u></p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem (dożylnie) oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadki biegunki spowodowanej <i>Cryptosporidium</i>. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.</p> <p>W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus <i>Varicella zoster</i>, wirus <i>Herpes simplex</i>) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat.</p> <p>Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz niekiedy, leczenie operacyjne.</p> <p>Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.</p> <p style="text-align: center;"><i>Oddziaływania na wątrobę</i></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<p>limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie ilości komórek pozostały w zakresie prawidłowym. Podczas leczenia produktem TYSABRI wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6$ /l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $> 1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy. Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.</p>	<p>Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.</p> <p><i>Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna</i></p> <p>U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.</p> <p><i>Nowotwory złośliwe</i></p> <p>Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.</p> <p><i>Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych</i></p> <p>W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofilów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofilów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6$ /l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $> 1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy. Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
		<p>pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.</p> <p><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u> Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) zostaną omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<p><u>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania</u> Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p> <p><i>Sposób użycia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozcieńczeniem i podaniem obejrzeć fiołkę, czy płyn nie zawiera cząstek stałych. Nie wolno używać fiołki, jeśli widoczne są cząstki stałe i (lub) płyn w fiołce nie jest bezbarwny, przezroczysty lub lekko opalizujący. • Podczas przygotowywania roztworu do infuzji dożylniej (IV) należy używać aseptycznej techniki. Zdjąć zrywaną nakrywkę z fiołki. Wsunąć igłę strzykawki do fiołki przez środkową część gumowego korka i pobrać 15 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. • Dodać 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji do 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań (9 mg/ml). Delikatnie odwrócić pojemnik z roztworem TYSABRI w celu całkowitego wymieszania zawartości. Nie wstrząsać. • Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami lub rozcieńczalnikami. 	<p><u>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania</u> Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p> <p>Ampułko-strzykawki (ang. <i>pre-filled syringes</i>, PFS) można przechowywać w ich oryginalnych opakowaniach przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C). Nie wolno ponownie umieszczać PFS w lodówce. Nie używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, do ogrzania PFS.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
	<ul style="list-style-type: none"> Przed podaniem skontrolować wzrokowo rozcieńczony produkt leczniczy w kierunku obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia. Nie używać, jeśli wystąpiła zmiana zabarwienia lub obecne są cząstki stałe. Rozcieńczony produkt leczniczy należy użyć tak szybko, jak to możliwe i w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze 2°C - 8°C (nie zamrażać), odczekać do ogrzania roztworu do temperatury pokojowej przed infuzją. Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylną przez 1 godzinę z szybkością około 2 ml/minutę. Po zakończeniu infuzji przepłukać linię dożylną 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań. <ul style="list-style-type: none"> Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. 	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/346/001	EU/1/06/346/002
Procedura rejestracyjna	Centralna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2006 Data przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.03.2021
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	<u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i	<u>Plan zarządzania ryzykiem</u> (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach	

Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) - komparator	Substancja czynna (nazwa handlowa; forma podania) – analizowana interwencja
	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - do podania podskórnego)
skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać: - na żądanie Europejskiej Agencji Leków; - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p>	

10.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab, podawany podskórnie) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza Problemu Decyzyjnego.
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	27.04.2021

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 6.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
2.1.3. Rozpoznanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.,
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy z rozdziału 2.3. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.8,
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.5.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz., 2.5.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 6.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 6.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 6.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 10.1.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 10.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 10.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 4.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejestry? 	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.1.

<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.