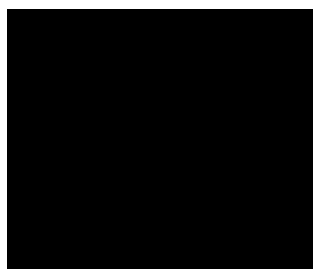




**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do
wstrzykiwań, do podania podskórnego)
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU
TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU
ORAZ W SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ,
CIĘŻKIEJ POSTACI CHOROBY**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, lipiec-listopad 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	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
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	16
2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA	17
2.3. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	19
2.3.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE	19
2.3.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE	21
2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W STWARDNIENIU ROZSIANYM	25
2.5. PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY I ROKOWANIE	29
2.5.1. OBRAZ KLINICZNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	29
2.5.2. MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY	32
2.5.3. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM	35
2.6. OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	36
2.6.1. OBCIĄŻENIE KLINICZNE.....	36
2.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE	37
2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE	39
2.7. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	45
2.7.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO	45
2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO	48
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	51
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE	62
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	63
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA NATALIZUMABU.....	63
3.2. DANE KLINICZNE	64
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	66
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	66
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	70
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO	74
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	74
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIECIE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	81
7. BIBLIOGRAFIA	89
8. SPIS TABEL.....	101
9. ANEKS	102
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI® i KOMPARATORÓW	102
9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	143

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> ; Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annualised relapse rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADASIL	ang. <i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> ; Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; Kanadyjski Komitet ds. Leków
CIS	ang. <i>Clinically isolated syndrome</i> ; Zespół izolowany klinicznie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGN	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i> ; Niemieckie Towarzystwo Neurologii
DMT	ang. <i>Disease-modifying therapy</i> ; Leczenie (leki) 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 Kurtzkego
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> ; Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
FS	ang. <i>Functional scale</i> ; Skala funkcjonalna
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
IL	Interleukina
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> ; Poliomawirus nazwany od inicjałów pacjenta

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MHC	ang. <i>Major histocompatibility complex</i> ; Główny kompleks układu zgodności tkankowej
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> ; Międzynarodowa Federacja Towarzystw ds. Stwardnienia Rozsianego
MSF	ang. <i>Multiple Sclerosis Foundation</i> ; Fundacja Stwardnienia Rozsianego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> Skala do oceny postępu choroby
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
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NK	ang. <i>Natural Killer</i> ; Subpopulacja limfocytów - komórek układu odpornościowego
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> ; Narodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PML	ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia
PMR	Płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	ang. <i>Progressive relapsing multiple sclerosis</i> ; Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCP	ang. <i>Royal College of Physicians</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy
REJM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RES	ang. <i>Rapidly evolving severe</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RRMS	ang. <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
RSM	ang. <i>Relapsed Multiple Sclerosis</i> ; Rzutowa postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>Risk-sharing schemes</i> ; Instrumenty podziału ryzyka
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SM	łac. <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> ; Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie-postępująca postać stwardnienia rozlanego
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
VCAM-1	Cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń 1
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



STRESZCZENIE

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 podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-remitting Multiple Sclerosis, RRMS*) w populacjach pacjentów:

[REDACTED]

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri®, do podawania podskórnego we wnioskowanym wskazaniu, w ramach proponowanego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35) NATALIZUMABEM PODAWANYM PODSKÓRNIE”.

[REDACTED]

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci od 12. roku życia z rzutowo-remisywną lub inaczej nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego:

[REDACTED]

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podskórne podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w zarejestrowanej dawce 300 mg, raz na 4 tygodnie;

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), którymi w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii I rzutu (populacji SOT), jak i u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacji RES), zgodnie z rozszerzeniem definicji tych populacji w proponowanym programie lekowym dla natalizumabu [6a], będą: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid;

(O) wyniki zdrowotne z zakresu skuteczności klinicznej (roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z rzutem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena progresji niesprawności [niepełnosprawności], ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzony w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu nieskuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem; ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznanej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Cechą charakterystyczną choroby są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także zwyrodnienia neuronów [9], [12].

Choroba przejawia się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [7], [8]. Może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą, po urazach, przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [8], [9], [109].

Obecnie wyróżnia się 4 główne postaci stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjną** (inaczej nawracająco-zwalniającą lub nawracająco-ustępującą) (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) przebiegającą z rzutami i będącą najczęściej występującą postacią choroby (około 90% chorych w momencie diagnozy);
- pierwotnie-postępującą (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; PPMS) charakteryzującą się brakiem rzutów, ale od początku powodującą stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego (około 10% chorych);
- wtórnio-postępującą (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS), w której na początkowym etapie występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego (w tą postać choroby przechodzi większość pacjentów, w przypadku których stwierdza się postać rzutowo-remisyjną);
- postępująco-nawracającą (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS), w przebiegu której obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, ale mogą również występować rzuty [7], [10], [12], [48], [101].

Stwardnienie rozsiane dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11]; jest obecnie chorobą nieuleczalną [9], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności). Ze względu na przewlekły charakter choroby i zmienność przebiegu, rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [8].

Dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym stwardnienia rozsianego (według ICD-10: G35) wynosiła 39 819 chorych. Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na około 45 000 [68].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach, dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną (ustępująco-nawracającą) postacią stwardnienia rozsianego zalecają w I linii leczenia stosowanie: interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu lub teryflunomidu. W przypadku pacjentów

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



z szybko postępującą chorobą o wysokiej aktywności lub agresywnym początku możliwe jest stosowanie natalizumabu, fingolimodu lub alemtuzumabu w ramach I linii leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji zastosowanej terapii rekomenduje się podawanie natalizumabu lub fingolimodu. Niektóre wytyczne wskazują również na zasadność zastosowania alemtuzumabu, a wytyczne NICE – również na zastosowanie kładrybiny, zarówno w populacji chorych nieodpowiadających na leczenie pierwszej linii, jak i w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, obowiązującym od 1 listopada 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leczenie chorych na stwardnienie rozsiane lekami modyfikującymi przebieg choroby jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych: B.29 oraz B.46 [4].

W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” finansowana jest terapia za pomocą: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu.

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)” finansowane jest leczenie za pomocą: natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), fingolimodu, alemtuzumabu, okrelizumabu oraz kładrybiny [4], [6].

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 [181].

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab w postaci do podania podskórnego) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem i selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integriny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. 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 [5]. Preparat jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego [5].

Wyniki badania II fazy o akronimie REFINE wskazały, że natalizumab podawany podskórnym w dawce 300 mg co 4 tygodnie był porównywalny do natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg w zakresie skuteczności klinicznej, parametrów farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa terapii [162].

Natalizumab jest uznanym lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej, stosowanym od wielu lat w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości rzutów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych [5], [40].

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. Wynika to z faktu, że podanie dożylnie natalizumabu wymaga obserwacji w trakcie 1 godzinowego podawania leku oraz przez 1 godzinę po podaniu leku przez pierwsze 12 podań, po czym należy kontynuować obserwację w trakcie wlewu, a jeśli nie ma żadnych reakcji na wlew u pacjenta, obserwację po podaniu dawki

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



można skrócić lub pominąć. Z kolei 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 trwać zaledwie kilka minut¹), 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.

Za odpowiednie komparatory (interwencje alternatywne) do porównania z produktem leczniczym Tysabri® (natalizumab w postaci do podania podskórnego) stosowanym w leczeniu pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu tj. w rozszerzonej populacji SOT oraz w populacji RES, zgodnej z proponowanym programem lekowym dla natalizumabu [6a], wybrano: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid tj. leki stosowane i refundowane w ramach programu B.29 leczenia stwardnienia rozsianego. Przy wyborze komparatorów brano pod uwagę: wytyczne praktyki klinicznej, populację docelową, zarejestrowane wskazania do stosowania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce oraz rzeczywistą praktykę kliniczną.

Do tej pory (październik 2021 r.) Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezes Agencji nie rozpatrywali zasadności finansowania ze środków publicznych natalizumabu podawanego podskórnie (ocena w toku), jak również zastosowania natalizumabu w poszerzonych kryteriach włączenia, zgodnych z proponowanym programem lekowym dla natalizumabu [6a]. Również żadna ze światowych agencji oceny technologii medycznych nie wydała jak dotąd (październik 2021 r.) rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnie w analizowanym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, że natalizumab w tej formie podania został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno tj. w marcu 2021 roku.

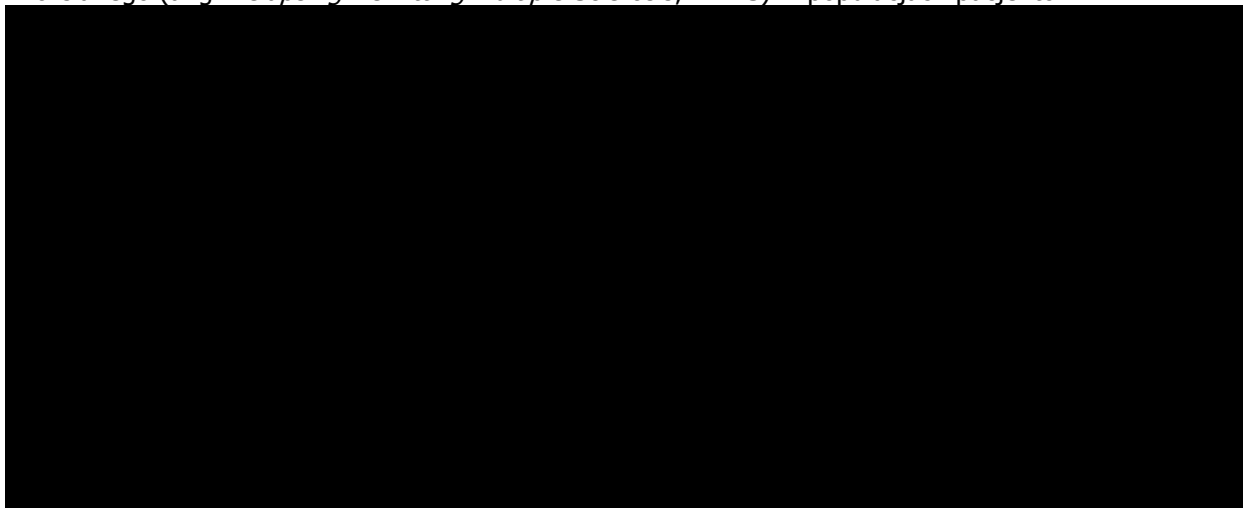
W 2016 roku Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji wydali pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Tysabri® (natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylny) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” [123], [124].

W przypadku natalizumabu w formie do podawania dożylnego rekomendacje pozytywne odnośnie jego stosowania w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wydały następujące agencje: australijska PBAC [133], [163], kanadyjska CADTH [135], brytyjska NICE [136], szkocka SMC [138], francuska HAS [141], [142], [143], oraz niemiecka G-Ba [164].

¹ Po 6 dawkach 1-godzinną 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 podawanego podskórnym (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS*) w populacjach pacjentów:



Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab do podawania podskórnego) w ramach proponowanego programu lekowego dla natalizumabu [6a].

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 w postaci roztworu 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



Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących natalizumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa tj. natalizumab w postaci do podawania podskórnego (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) 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:

- z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;

lub

- 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 obrazowaniu MRI (rezonansu magnetycznego) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [5].

Populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji określonej w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego dla natalizumabu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

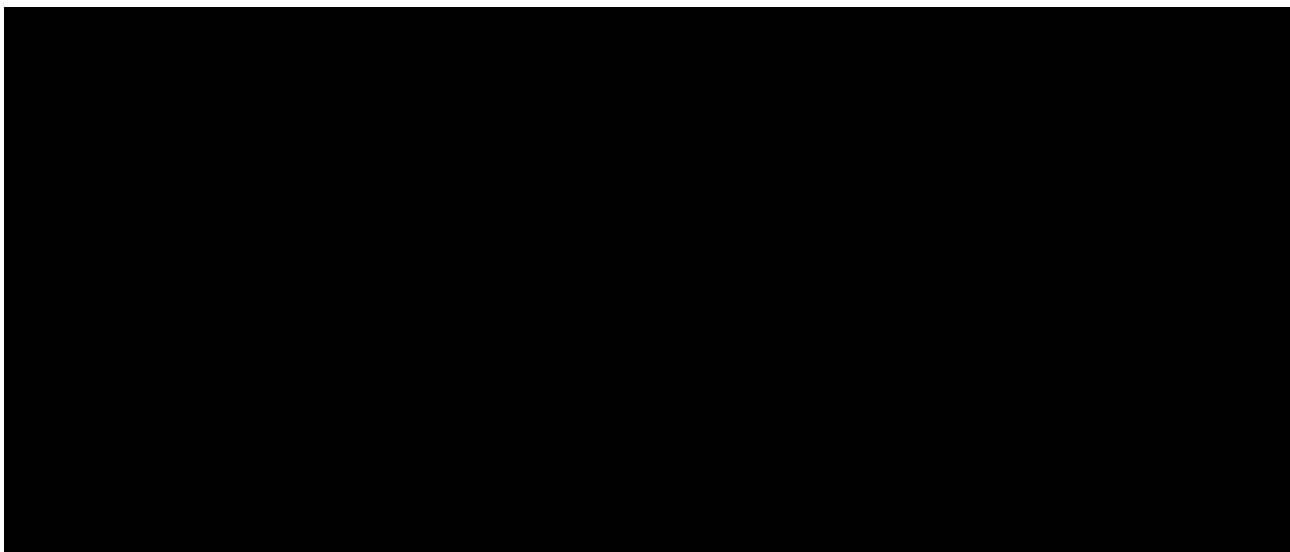
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] rozwijającą się, ciężką postacią choroby, tzw. **populacji RES** (ang. *Rapidly-evolving, severe MS*) [6].

Zgodnie z definicjami przedstawionymi w ramach proponowanego programu lekowego dla natalizumabu, do leczenia natalizumabem podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych, kwalifikowani będą pacjenci:

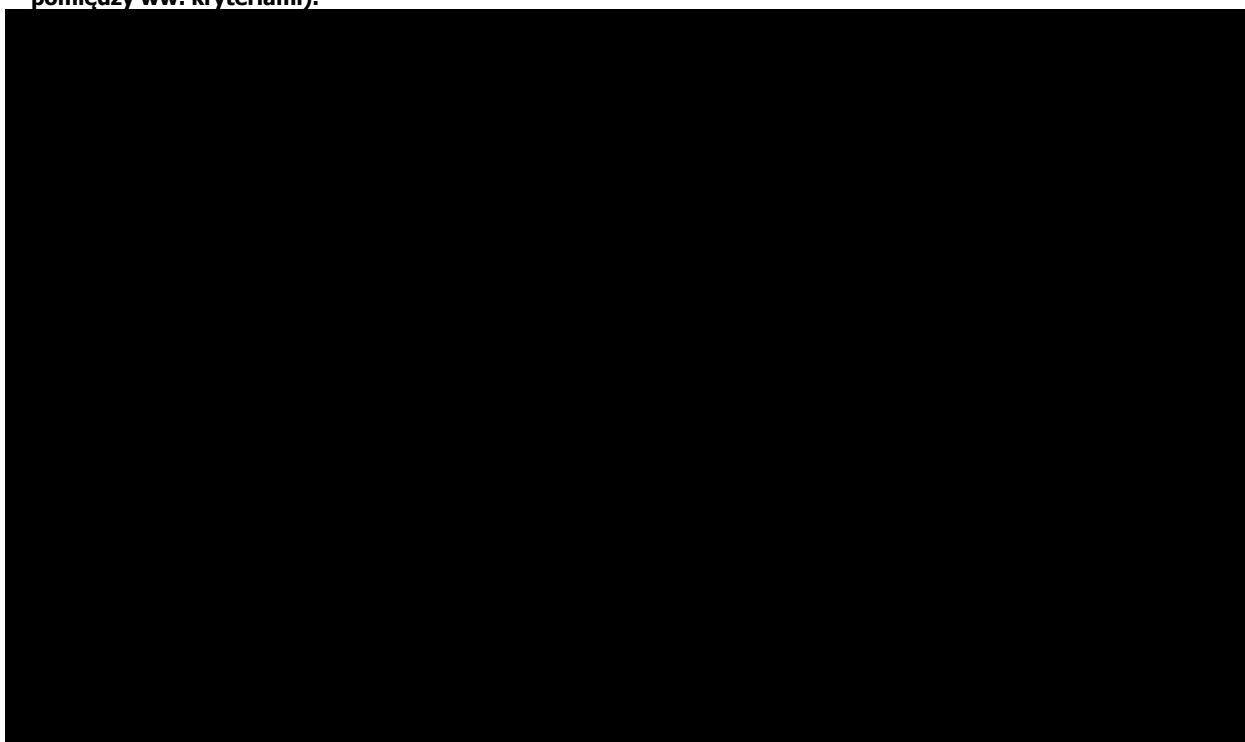
Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



W poniższej tabeli przedstawiono porównanie aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego B.46 dla natalizumabu z proponowanymi kryteriami włączenia dla natalizumabu w formie przeznaczonej wstrzyknięcia podskórnego. [redacted]



Tabela 1. Porównanie aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego B.46 dla natalizumabu (w formie przeznaczonej do infuzji dożylnych) [6] z proponowanymi kryteriami włączenia dla natalizumabu w formie przeznaczonej do wstrzyknięcia podskórnego [6] (pogrubioną czcionką oznaczono różnice pomiędzy ww. kryteriami).



2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów [8], [9], [12].

Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem, a rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [7], [8]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą, po urazach, przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [8], [9]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], [109], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Ponieważ choroba dotyka osoby w wieku produkcyjnym, stanowi istotny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11].

Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną, a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [8], [9].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10)

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



klasyfikuje stwardnienie rozsiane pod kodem ICD-10 G.35. Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego według ww. klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].

Kod	Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (G35–G37)
G35	Stwardnienie rozsiane
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G37	Inne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego

Biorąc pod uwagę przebieg naturalny choroby można wyróżnić 4 podstawowe postacie stwardnienia rozsianego:

- 1. Postać rzutowo-remisyjna** (inaczej nawracająco-zwalniająca lub nawracająco-ustępująca) (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) przebiegająca z rzutami, będąca najczęściej występującą postacią choroby (około 90% chorych).
- 2. Postać pierwotnie-postępująca** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; PPMS) charakteryzująca się brakiem rzutów, a od początku choroby obserwuje się stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego (około 10% chorych).
- 3. Postać wtórnie-postępująca** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS), w której na początkowym etapie występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego. W tę postać choroby przechodzi większość przypadków postaci rzutowo-remisyjnej.
- 4. Postać postępująco-nawracającą** (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS), w przebiegu której obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, mogą również występować rzuty [7], [10], [12], [48], [101].

Postać rzutowo-remisyjna choroby charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli okresów zaostrzenia się objawów choroby i czasem remisji tj. całkowitym lub częściowym wyzdrowieniem połączonym zwykle z lekką lub umiarkowaną niesprawnością. Okres remisji może trwać nawet kilka lat, a kolejny rzut może wyglądać podobnie do pierwszego lub zaatakować zupełnie inny obszar mózgu. Z czasem trwania choroby liczba rzutów ulega zmniejszeniu. W początkowej fazie choroby rzuty z reguły ustępują całkowicie, natomiast w miarę jej rozwoju pozostaje deficyt neurologiczny, który u części chorych powoduje wzrost niewydolności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status State*; Rozszerzona Skala Niewydolności [Niepełnosprawności]) [39]. W naturalnym przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego 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 rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie

postępujące stwardnienie rozlane) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej, nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Wtórna postać stwardnienia rozlanego jest trudna do leczenia [7].

Oprócz czterech głównych postaci wymienionych powyżej mogą występować również inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową [14].

Dodatkowo, oprócz klasycznej postaci wyróżnia się inne warianty stwardnienia rozlanego, charakteryzujące się często gorszym rokowaniem. Do tej grupy należą:

- **postać Marburga** – ciężka, szybko postępująca postać stwardnienia rozlanego (w ciągu kilku dni, miesięcy) prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego,
- **zespół Devica** (zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych) – występuje jednocześnie lub w odstępie krótszym niż kilka miesięcy wraz z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego. Zespół ten różni od postaci klasycznej brak ognisk demielinizacyjnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu. Prawie 30% chorych umiera z powodu zaburzeń oddychania w krótkim czasie od wystąpienia objawów, z kolei u pozostałych chorych choroba ma postać rzutowo-remisyjną, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariantcie klasycznym stwardnienia rozlanego [7],
- **stwardnienie rozlane Schildera** – charakteryzuje się rozlaną postępującą demielinizacją istoty białej półkul mózgu; występuje najczęściej w dzieciństwie. W obrazie klinicznym dominują zaburzenia funkcji poznawczych, afazja, niedowidzenie połowicze jednoimienne, napady padaczkowe, zaburzenia psychiatryczne, wzrost ciśnienia śródczaszkowego. W obrazie rezonansu magnetycznego mózgu stwierdza się symetryczno-rozlane ogniska demielinizacji w obu półkulach mózgu,
- **stwardnienie koncentryczne Balo** – charakteryzujące się współśrodkowo położonymi ogniskami demielinizacji na przemian z zachowaną mieliną. Przebieg choroby zwykle podostry lub ostry. Choroba występuje głównie w Azji (Filipiny, Chiny), trwa od kilku lub kilkunastu miesięcy [14], [22].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Etiologia stwardnienia rozlanego nie została jednoznacznie ustalona. Stwardnienie rozlane jest chorobą o złożonej etiologii. Rozwój choroby związany jest z różnymi czynnikami: immunopatologicznymi, genetycznymi czy środowiskowymi [15]. Obecnie dostępne dane przemawiają za etiologią autoimmunologiczną choroby z wtórną neurodegeneracją [7].

Pomimo braku jednoznacznej etiopatogenezy stwardnienia rozlanego, podstawowym procesem patologicznym choroby jest demielinizacja neuronów. Proces ten zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, w wyniku którego dochodzi do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek

mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym, a także przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom) [18]. Osłonki mielinowe uczestniczą w przesyłaniu impulsów między komórkami nerwowymi. Utrata otoczki mielinowej otaczającej aksony utrudnia transmisję potencjałów czynnościowych i prowadzi do nieprawidłowych wzorców przewodnictwa nerwowego (zaburzenie lub przerwanie przewodnictwa). Oligodendrocyty są odpowiedzialne za powstawanie i utrzymywanie mielin wokół wielu aksonów. Zniszczenie jednego oligodendrocytu wpływa na utratę mielin wokół kilku aksonów, z kolei utrata wielu oligodendrocytów ogranicza zdolność do regeneracji obszaru demielinizacji. Uważa się, że za zniszczenia występujące w obrębie istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T (komórkowa), skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Obecnie dostępne są również opisy przypadków, które przedstawiają zmiany w obrębie substancji szarej. Za proces zapalny istoty szarej prawdopodobnie odpowiedzialna jest humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, że wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, lecz nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby [17], [19].

2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA

Za czynniki ryzyka wystąpienia stwardnienia rozlanego uważa się m.in.: wyższą szerokość geograficzną (z wyjątkiem Laponii i Grenlandii), rasę białą, płeć żeńską, życie w środowisku wielkomiejskim, które w zasadzie nie podlegają modyfikacji, jak i czynniki takie, jak zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) w okresie dojrzewania, styl życia, zanieczyszczone środowisko lub reprodukcja mogące ulec modyfikacji [52].

Czynnikiem ryzyka jest także wiek; stwardnienie rozlane zazwyczaj ujawnia się między 20. a 50. rokiem życia (średnio w wieku 30 lat), rzadko u osób poniżej 15. i powyżej 60. roku życia [16].

Stwardnienie rozlane nie należy do chorób dziedzicznych, jednak występowanie stwardnienia rozlanego u krewnych pierwszego stopnia tj.: rodziców, rodzeństwa, może znacząco zwiększać indywidualne ryzyko rozwoju choroby. Dostępne badania wykazały, że występowanie specyficznych genów zwiększa ryzyko rozwoju stwardnienia rozlanego. Czynniki genetyczne stwierdzono również w niektórych rodzinach, w których występuje więcej niż jeden pacjent ze stwardnieniem rozlanym. Niektórzy badacze wskazują, że człowiek rodzi się z genetyczną predyspozycją do reagowania na określony czynnik środowiskowy, który po ekspozycji wywołuje odpowiedź immunologiczną organizmu. Nowoczesne techniki identyfikacji genów przyczyniają się do odpowiedzi na pytania o rolę genów w rozwoju stwardnienia rozlanego [18]. Najbardziej znaczący związek genetyczny ze stwardnieniem rozlanym występuje w odniesieniu do głównego kompleksu układu zgodności tkankowej (ang. *major*

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



histocompatibility complex, MHC), skupiska genów zlokalizowanych na chromosomie 6, które odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego [16].

Znaczna część osób rasy białej jest nosicielem genu *HLA-DRB1*15*, który determinuje wrażliwość na SM (u 14-30%). Z kolei, badania asocjacyjne całego genomu wykazały bardzo liczne asocjacje polimorfizmu pojedynczych nukleotydów z ryzykiem stwardnienia rozsianego, co pozwoliło to na wyciągnięcie wniosku, że 3,3% Europejczyków ma wysokie ryzyko SM, zaś około 6% podwyższone ryzyko tej choroby [52].

Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione na niektórych obszarach geograficznych świata. Częstość występowania stwardnienia rozsianego wzrasta wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, czyli wraz z oddalaniem się od równika na północ jak i na południe. Rozprzestrzenienie geograficzne choroby wykazuje znaczne różnice. W krajach leżących w okolicy równika – w Afryce, Ameryce Południowej i Azji – jest to choroba prawie nieznaną, natomiast w krajach oddalonych od równika – w Europie (w tym i w Polsce), w Ameryce Północnej – częstość tej choroby jest wielokrotnie większa. Badania nad migrującymi społecznościami dostarczyły dowodów na wpływ czynników środowiskowych na rozwój tej choroby [15], [16]. Coraz więcej danych wskazuje, że istotną rolę odgrywa tu ekspozycja na promieniowanie nadfioletowe B (UVB), które wpływa na syntezę prekursora witaminy D₃, modulującej równowagę limfocytów Th1:Th2 i wzmagającej produkcję przeciwzapalnych interleukin IL-4 oraz IL-10. Udokumentowano, że niedobór witaminy D₃ stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego [18], [52].

Badania wykazały, że ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane zwiększa się w przypadku palenia tytoniu, co także związane jest z cięższą postacią i szybszą progresją choroby. Dowody wskazują również, że rzucenie palenia - przed lub po wystąpieniu stwardnienia rozsianego, przyczynia się do wolniejszego postępu niepełnosprawności [15], [18].

W badaniu kliniczno-kontrolnym, a także w badaniu populacyjnym stwierdzono, że przeniesienie się młodych migrantów ze wsi do miast i zmiana stylu życia wiązały się ze wzrostem ryzyka stwardnienia rozsianego. Większe narażenie na SM w dużych miastach łączyło się z charakterem pracy, niedostatkiem usłonecznienia, wyższym poziomem higieny (nie licząc zanieczyszczenia powietrza) i częstszymi urazami fizycznymi. Ponadto, w jednym z badań kliniczno-kontrolnych wykazano, że na 2 lata przed początkiem choroby badani częściej przeżyli ciężki stres psychologiczny niż chorzy na inne schorzenia. Do przeżyć tych należały: śmierć bliskich, rozpad małżeństwa, problemy z utrzymaniem ciąży, utrata pracy, trudności finansowe [52].

W związku z faktem występowania ciągłej ekspozycji na wirusy, bakterie i inne drobnoustroje w dzieciństwie, a także biorąc pod uwagę dostępną wiedzę odnośnie przyczyn demielinizacji komórek nerwowych spowodowanych stanami zapalnymi wywołanymi przez wirusy, możliwe jest, że wirus lub

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



inny drobnoustrój może być czynnikiem wyzwalającym proces chorobowy stwardnienia rozsianego. W badaniach naukowych, wirusy między innymi: odry, opryszczki, Epsteina-Barr oraz bakteria chlamydii były lub są badane pod kątem określenia ich potencjalnego wpływu na rozwój stwardnienia rozsianego, przy czym żaden z tych czynników nie ma udowodnionego wpływu na rozwój stwardnienia rozsianego [18]. W epidemiologii stwardnienia rozsianego opisano jednak związek między późnym pierwotnym zakażeniem wirusowym (wirusem Epsteina-Barr, herpeswirusami, cytomegalowirusem) w wieku dojrzewania i ryzykiem SM [52].

2.3. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

2.3.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE

Według danych szacunkowych na świecie na stwardnienie rozsiane choruje około 2,5 mln osób, z czego ponad 500–600 000 żyje w Europie [30], [32]. Częstość występowania stwardnienia rozsianego w Europie określono na 83 na 100 000 mieszkańców [180].

Według danych Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Foundation*) szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych na stwardnienie rozsiane choruje około 350–500 000 ludzi. U około 200 osób rozpoznaje się stwardnienie rozsiane w ciągu tygodnia. Należy jednak zaznaczyć, że w Stanach Zjednoczonych nie ma obowiązku zgłaszania nowych przypadków stwardnienia rozsianego, w związku z czym przedstawione dane nie obrazują w pełni zjawiska, a dane są szacunkowe [31], [38].

Dokonano również analizy danych udostępnianych przez Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF). W raporcie MSIF wykazano, że w 2009 roku na świecie żyło 1 582 150 osób chorych na stwardnienie rozsiane. Z kolei w 2013 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane na świecie według MSIF wynosiła 1 670 751 (Polska - 60 000 chorych) [34].

Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w 2013 roku szacowane było na 5 354 przypadków na 100 000 osób, a zachorowalność wyniosła 249 przypadków w przeliczeniu na 100 000 osób [34].

W poniższej tabeli przedstawiono rozpowszechnienie oraz zapadalność na stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34].

Tabela 3. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [80], [99].

Kraj	Rozpowszechnienie (na 100 tys. osób)	Zapadalność (na 100 tys. osób)
Australia	65,6	3,8
Austria	140	bd.
Belgia	100	-
Brazylia	15	bd.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj	Rozpowszechnienie (na 100 tys. osób)	Zapadalność (na 100 tys. osób)
Kanada	291	13,4
Chiny	1,5	bd.
Czechy	160	11
Dania	227	7,89
Finlandia	105	9
Francja	94,7	7,6
Niemcy	149	5
Włochy	113	4
Japonia	8	bd.
Holandia	88	5
Nowa Zelandia	73	4
Norwegia	160	7
Polska	64	1,5–3,7[^]
Hiszpania	100	4
Szwecja	189	5
Szwajcaria	110	4
Wielka Brytania	164	4
Stany Zjednoczone	135	3,2
Europa	-	3,8 ^{^^}
Świat	-	2,5 ^{^^}

bd. – brak danych. [^]na podstawie referencji [80]. ^{^^}na podstawie referencji [99].

Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione wśród kobiet (2-3 razy częściej w porównaniu do płci męskiej), znacznie częściej występuje u osób rasy kaukaskiej w porównaniu do Latynosów czy Afroamerykanów, a w populacji azjatyckiej występuje stosunkowo rzadko [7].

Mimo, że stwardnienie rozsiane najczęściej rozpoznaje się u osób w wieku 20–50 lat, może ono występować również u dzieci i młodzieży oraz rzadko - u osób starszych [31], [38].

Dokładna częstość występowania stwardnienia rozsianego u dzieci nie jest znana, niemniej w kilku dużych opracowaniach wskazano, że odsetek dzieci i młodzieży z MS wynosi od 2,2% do 4,4% wszystkich chorych [149]. Szacuje się, że 8 000 - 10 000 dzieci / młodzieży do 18. roku życia w Stanach Zjednoczonych choruje na stwardnienie rozsiane, a kolejnych 10 000 – 15 000 doświadczyło co najmniej 1 objawu sugerującego MS. Badania wskazują, że od 2 do 5% wszystkich chorych ze stwardnieniem rozsiałym miało pierwsze objawy choroby przed ukończeniem 18. roku życia [31]. Stwardnienie rozsiane rzadko rozpoczyna się przed 10. rokiem życia; jak wynika z analizy dużych grup pacjentów, jedynie około 20% przypadków dziecięcego MS zaczyna się poniżej tego wieku [149].

Obserwacje dużych grup pediatrycznych pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym u większości z nich tj. u 50-70% wykazały wielogniskowość objawów neurologicznych już przy pierwszej manifestacji klinicznej choroby. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u chorych dorosłych, niemniej objawy rzutu u młodych pacjentów wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, co prawdopodobnie wynika z większej plastyczności ośrodkowego układu nerwowego [150].

2.3.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE

Dane dotyczące chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce są zróżnicowane, w zależności od źródła, okresu czasu, w którym przeprowadzono analizy oraz metod szacowania.

Szacuje się, że w Polsce na stwardnienie rozsiane choruje między 40 a 60 000 osób [28], [32], [38]. Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia; szczyt zachorowania przypada na około 30. rok życia [7], [11], [26], [28], [30]. Jest to druga co do częstości przyczyna inwalidztwa neurologicznego w tej grupie wiekowej [109]. Warto również zaznaczyć, że inne źródła wskazują na medianę oraz średni wiek zachorowania na stwardnienie rozsiane w przypadku mężczyzn odpowiednio: 23,5 i 30 lat, przy czym w przypadku kobiet wiek ten jest niższy o 5 lat. Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ujawnia się średnio między 25. a 29. rokiem życia. Postać ta może przekształcić się we wtórnie-postępującą średnio w wieku 40–44 lat. Postać pierwotnie-postępująca ma swój początek w wieku około 35-39 lat. Początek stwardnienia rozsianego rzadko może wystąpić po 70. roku życia [15]. Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród osób młodych.

Zgodnie z danymi Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób [29], [179]. Z kolei, nowsze dane z lat 2010-2014 [255], [256] wskazują na chorobowość SM na poziomie 109-115/100 000 mieszkańców (w oparciu o dane z województw świętokrzyskiego i podlaskiego). Średni współczynnik zapadalności na SM w Polsce wynosił 1,5-3,7 nowych przypadków na 100 000 osób na rok [180].

W Polsce w latach 2008–2009 przeprowadzono przekrojowe badanie pilotażowe, w którym oceniano wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego. Badanie przeprowadzono w 21 ośrodkach zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego w Polsce. W analizowanym badaniu wzięło udział 3 581 chorych w wieku 40,7 lat (średnia; 28,8% stanowili mężczyźni). Wyniki badania wykazały, że największe ogniska epidemiologiczne stwardnienia rozsianego występują w województwach: lubelskim (zapadalność 28,4/100 000), wielkopolskim (zapadalność 19,6/100 000) oraz zachodniopomorskim (zapadalność 15,4/100 000), natomiast najmniejsze w województwie mazowieckim (zapadalność 1,6/100 000). Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 roku ($SD^4=8,8$ roku), a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku. Rodzinne występowanie choroby dotyczyło 184 pacjentów (6,4% badanej populacji) [26], [33].

⁴ SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w Polsce w 2011 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane wynosiła 38 050 osób, odsetek osób leczonych lekami immunomodulującymi wynosił średnio 8,5%. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [26], [30].

Tabela 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30].

Województwo	Liczba chorych
Wielkopolskie	3 410
Łódzkie	2 540
Małopolskie	3 290
Świętokrzyskie	1 217
Dolnośląskie	2 870
Opolskie	1 030
Podkarpackie	2 100
Kujawsko-Pomorskie	2 070
Lubelskie	2 150
Zachodniopomorskie	1 700
Mazowieckie	5 220
Podlaskie	1 180
Lubelskie	1 010
Śląskie	4 560
Pomorskie	2 230
Warmińsko-Mazurskie	1 420
Polska	38 050

W Polsce od 2013 roku funkcjonuje rejestr chorych na stwardnienie rozsiane (REJSM – Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym). Początkowo obejmował placówki na terenie województwa świętokrzyskiego, po czym został przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim i obecnie obejmuje województwa: świętokrzyskie, łódzkie, śląskie, podlaskie, podkarpackie, małopolskie, mazowieckie. Na dzień 31 grudnia 2014 roku w bazie REJSM Lekarz (część bazy, do której dane wprowadzają lekarze) zarejestrowane były 1 384 osoby z województwa świętokrzyskiego (89,5% chorych wykazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia), natomiast w bazie REJSM Pacjent (część bazy, do której dane wprowadzają sami pacjenci) zarejestrowało się 4 650 osób z terenu całego kraju. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w 2013 roku zarejestrowano 46 119 osób z symbolem ICD-10 G35, ale nie jest pewne czy wszystkie te osoby miały potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego czy tylko podejrzenie, które w późniejszej diagnostyce mogło ulec zmianie [148]. Niemniej jednak można przypuszczać, że w tamtym czasie w bazie REJSM zarejestrowało się około 10% wszystkich pacjentów.

Do 31 grudnia 2017 roku w polskim rejestrze pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (REJSM) zarejestrowało się 8 045 pacjentów, z czego 66,5% (2 925 pacjentów) osób cierpiało na rzutowo-remisyjną postać choroby [178].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w latach 2012-2015 liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) w Polsce pozostawała na relatywnie stałym poziomie; w roku 2016 liczba chorych na SM była nieznacznie niższa i wynosiła 43 198 [156]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie według ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 –2016 (z podziałem na lata i w zależności od płci) [156].

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Łączna liczba pacjentów
2012	13 275	30 263	43 538
2013	13 233	30 350	43 583
2014	13 132	30 419	43 551
2015	13 124	30 281	43 405
2016	13 074	30 124	43 198
łącznie (2012-2016)	25 275	56 910	82 185

Według danych NFZ w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 stwardnienie rozsiane wynosiła 39 819 chorych. W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2019 roku leczonych było 13 273 pacjentów, a w programie lekowym B.49 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” 1 297 pacjentów [179].

Szczegóły dotyczące liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych w ramach programów lekowych w oparciu o dane z NFZ z lat 2017-2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 w latach 2017-2019 [179].

Liczba pacjentów		2017 r.	2018 r.	2019 r.
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)
	≥ 18 lat	45 326	45 636	39 647
	<18 lat	256	221	172
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)
	≥ 18 lat	11 157	12 868	13 166
	<18 lat	108	119	107
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)
	≥ 18 lat	1 230	1 285	1 292
	<18 lat	1	2	5

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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” - 1 947 pacjentów [181].

Wyższą chorobowość SM oszacowano natomiast w Raporcie Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [41], zgodnie z którym chorobowość w stwardnienia rozsianego wyniosła w 2019 roku 51 540 osób, a liczba pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną została oszacowana na 34 019. W przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców, liczba pacjentów chorujących na SM wynosiła 134,28 osób. Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków stwardnienia rozsianego wyniosła w 2019 r. 2 620 osób, co wskazuje na zapadalność dla Polski w 2019 roku wynoszącą 6,83 osoby w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców. Interpretując te dane należy wziąć pod uwagę zastosowaną terminologię, mianowicie w Raporcie za chorego na SM uznawano pacjenta, który miał udzielone świadczenie w ramach co najmniej 1 z 2 programów lekowych leczenia SM lub w swojej historii miał co najmniej 3 świadczenia z rozpoznaniem G35 z zakresu: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja, w tym co najmniej 1 świadczenie w poradni lub na oddziale neurologicznym. Za moment postawienia diagnozy przyjęto pierwsze z świadczenie z rozpoznaniem G35.

Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na 45 000, **co jest wartością zbliżoną do danych raportowanych przez NFZ** [179]. W trakcie badania 368 pacjentów (35% wszystkich leczonych w drugiej linii) z pierwszej linii przeszło do drugiej linii z powodu nieskuteczności DMT pierwszej linii. Pozostali pacjenci w drugiej linii to ci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby lub ci, którzy kontynuują leczenie po udziale w badaniach klinicznych. Terapie pierwszej linii, po których pacjenci byli przestawiani na terapię drugiej linii to interferon beta (61% wszystkich eskalacji do drugiej linii) i octan glatirameru (33,7% wszystkich eskalacji do drugiej linii). Łącznie 10% pacjentów z pierwszej linii leczenia i 8% z drugiej linii przerwało terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby. W pierwszej linii najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były brak skuteczności leczenia (44,9%) oraz rezygnacja pacjenta (34,3%). W drugiej linii rezygnacja pacjenta (40%), brak skuteczności leczenia (27,1%) oraz zdarzenia niepożądane (27,1%) [68].

Szacuje się, że natomiast, że wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających jakiegokolwiek DMT mniej niż 50% ma 1 nową zmianę GD+, niezależnie od liczby rzutów [184], [185].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia natalizumabem (Tysabri®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Obecnie nie ma jednej skutecznej i niezawodnej metody zdiagnozowania stwardnienia rozsianego. Zdiagnozowanie tej choroby może być trudne i długotrwałe. Diagnostyka stwardnienia rozsianego opiera się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu rezonansu magnetycznego, badaniu potencjałów wywołanych oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego [7], [23], [24].

Badanie neurologiczne to badanie fizyczne, które ma na celu sprawdzenie w jakim stopniu choroba wpływa na stan zdrowia chorego. W badaniu tym ocenia się ogólną sprawność ruchową, odruchy oraz umiejętności sensoryczne pacjenta [24].

Podstawowym badaniem służącym potwierdzeniu rozpoznania stwardnienia rozsianego jest obraz kliniczny choroby w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego. Badanie to pozwala na wskazanie rozsianego procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym i progresję choroby w czasie [23]. W obrazie rezonansu magnetycznego stwierdza się w sekwencji T₂ rozlane ogniska wzmocnionej intensywności sygnału w substancji białej okołokomorowej, w centrum półowalnym, w ciele modzelowatym, w pniu mózgu, móżdżku i rdzeniu kręgowym. W obrazie T₁ niektóre z tych zmian są hipointensywne. W celu sprawdzenia aktywności zmian stosuje się kontrast (pochodną gadoliny), który przenika przez uszkodzoną barierę krew-mózg i wzmacnia aktywne zmiany [23].

Dodatkowym badaniem wspomagającym rozpoznanie jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które ujawnia proces zapalny w postaci zwiększonego stężenia immunoglobulin IgG oraz obecności prązków oligoklonalnych [23]. W przypadkach, gdy objawy kliniczne odpowiadają tylko jednemu ognisku, pomocne mogą być badania potencjałów wywołanych, które mogą ujawnić subkliniczne uszkodzenie w drodze wzrokowej lub somatosensorycznej [23]. Badanie wzrokowych potencjałów wykazujące wydłużenie latencji P100 z dobrze zachowaną morfologią fali może być wykorzystane w celu obiektywnego wykazania istnienia drugiego ogniska choroby [22]. W przypadku niejednoznacznych rozpoznań klinicznych dodatkowo można wykonać badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiegu zapalenia nerwu wzrokowego [7].

W rozpoznaniu stwardnienia rozsianego stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Stwardnienia Rozlanego. Kryteria te, ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki SM. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane (w 2005, 2010 i 2017 roku) [20], [152].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

Tabela 7. Kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozlanego [7], [20].

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozlanego
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska albo obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko oraz wiarygodne dane z wywiadu świadczące o przebytych wcześniej rzucie**.	Brak^.
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko.	Lokalizacyjne rozszanie zmian ustalone na podstawie: - ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym)^^^; lub - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska.	Czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: - równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub - nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub, - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny).	Lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: 1) W odniesieniu do lokalizacyjnego rozszania zmian: a) ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym)^^^; lub b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN, 2) W odniesieniu do czasowego rozszania zmian: a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
Postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM).	Postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione ≥2 z 3 poniższych kryteriów*: 1) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w mózgu na podstawie ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych** w ≥1 lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe). 2) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥2 ognisk na obrazach T2-zależnych** rdzenia kręgowego. 3) Dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG).
Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozlane”. U pacjenta z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia wymienione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozlane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozlanego”.	

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
<p>* Rzutem określa się wystąpienie objawów typowych dla ostrego epizodu zapalnego powodującego demielinizację w obrębie OUN, zgłaszanych subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzanych obiektywnie, występujących aktualnie lub w przeszłości, utrzymujących się przez ≥ 24 h i niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem. Rzut należy udokumentować badaniem neurologicznym przeprowadzonym w czasie trwania rzutu, chociaż w niektórych przypadkach za wiarygodny dowód przebytego epizodu demielinizacji można uznać dane z wywiadu wskazujące na typowe objawy i przebieg rzutu SM, nawet jeżeli nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych. Napadowe zaburzenia neurologiczne (aktualne lub przebyte) powinny występować w postaci licznych epizodów utrzymujących się przez ≥ 24 h. Ustalenie pewnego rozpoznania SM wymaga potwierdzenia ≥ 1 rzutu badaniem neurologicznym, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów zgłaszających zaburzenia widzenia lub neuroobrazowaniem za pomocą MR pokazującym ogniska demielinizacji w obszarach OUN zgodnych z lokalizacją stwierdzonych wcześniej zaburzeń neurologicznych.</p> <p>** Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie obiektywnych objawów neurologicznych udokumentowanych w czasie 2 rzutów jest najpewniejsze. Za wiarygodne dane z wywiadu, wskazujące na przebycie 1 rzutu, w czasie którego nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych, można uznać przebyte epizody, cechujące się objawami i przebiegiem typowym dla zapalnego procesu demielinizacyjnego; niemniej jednak ≥ 1 rzut musi być potwierdzony objawami neurologicznymi stwierdzanymi obiektywnie.</p> <p>^ Żadne dodatkowe badania nie są wymagane. Pożądane jest jednak, aby w każdym przypadku rozpoznania SM oceniać wyniki badań neuroobrazowych zgodnie z przedstawionymi kryteriami. Jeżeli wykonano badania neuroobrazowe lub inne badania dodatkowe (np. badanie PMR), a uzyskane wyniki są ujemne, należy zachować szczególną ostrożność przed ustaleniem rozpoznania SM, rozważając koniecznie inne możliwe przyczyny. Rozpoznanie SM można ustalić jedynie, gdy nie ma bardziej wiarygodnego wyjaśnienia zaburzeń występujących u pacjenta. Ponadto, rozpoznanie SM muszą potwierdzać objawy obiektywne.</p> <p>^^ Nie ma wymogu stwierdzenia ognisk wykazujących wzmocnienie sygnału po podaniu gadolinowego środka kontrastowego; u pacjentów z zespołem pniowym lub rdzeniowym nie liczy się ognisk wywołujących objawy kliniczne.</p>	

SM – stwardnienie rozsiane; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego według McDonalda zostały uaktualnione w 2017 roku, w porównaniu do kryteriów z 2010 roku [20] dokonano następujących zmian:

- u pacjentów z typowym klinicznie izolowanym zespołem (CIS; ang. *clinically isolated syndrome*) i objawami klinicznymi lub rozsianymi zmianami stwierdzonymi na podstawie rezonansu magnetycznego, obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym można rozpoznać stwardnienie rozsiane;
- obecność objawowych zmian chorobowych można wykorzystać do wykazania wiekoogniskowości i wieloczasowości zmian u pacjentów z zespołem nadnamiotowym, infradencyjnym lub rdzenia kręgowego; zmiany korowe mogą być użyte do wykazania rozsianego procesu [152].

Tabela 8. Zaktualizowane w 2017 roku kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego po wystąpieniu ataku klinicznego [152].

Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi		Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
≥ 2 ataki kliniczne	≥ 2	Brak*
≥ 2 ataki kliniczne	1 (jak również jasne dowody potwierdzające wcześniejszy atak choroby, z wystąpieniem ogniska chorobowego w innej pod względem anatomicznym lokalizacji*)	Brak *
≥ 2 ataki kliniczne	1	Wieloogniskowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego ataku klinicznego obejmującego inny obszar centralnego układu nerwowego (CNS) lub MR **
1 atak kliniczny	≥ 2	Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI\$ lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym^
1 atak kliniczny	1	Wieloogniskowość wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
	obejmującego inny obszar centralnego układu nerwowego lub MR ⁺⁺ lub Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI§ lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [^]
<p>Jeżeli wymienione kryteria McDonald'a 2017 są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. Jeśli podejrzewa się stwardnienie rozsiane z powodu wystąpienia zespołu izolowanego klinicznie, ale kryteria McDonald'a w 2017 r. nie są całkowicie spełnione, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Atak kliniczny – atak, nawrót, zaostrzenie i (w przypadku jeżeli jest to pierwszy epizod) zespół izolowany klinicznie są synonimami. Zespół izolowany klinicznie – jednorazowy epizod kliniczny zgłaszany subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzany obiektywnie, z objawami i zmianami odzwierciedlającymi ogniskowy lub wieloogniskowy zapalny proces demielinizacyjny w obrębie centralnego układu nerwowego, rozwijający się ostro lub podostro, utrzymujący się przez ≥ 24 h, ustępujący lub nie i niezwiązany z gorączką ani zakażeniem; podobny do typowego rzutu SM (ataku i zaostrzenia), jednakże występujący u pacjenta bez rozpoznanego SM. W przypadku, gdy u pacjenta zostanie następnie zdiagnozowane SM, zespół izolowany klinicznie jest uznawany jako pierwszy rzut choroby u pacjenta. Zespół izolowany klinicznie może być jednoogniskowy (patologiczne zmiany w jednym miejscu) lub wieloogniskowy. Specyficzne objawy zespołu izolowanego klinicznie zależą od anatomicznej lokalizacji zmian.</p> <p>* Nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowych testów w celu wykazania wieloogniskowości i wieloczasowości zmian. Jednakże w przypadku gdy wykonanie MRI nie jest możliwe, należy wykonać MRI mózgu u wszystkich pacjentów, u których jest brane pod uwagę rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Ponadto należy rozważyć wykonanie badania MRI rdzenia kręgowego lub badania płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z niewystarczającą liczbą dowodów klinicznych i MRI potwierdzających SM; w przypadku stwierdzenia zmian innych niż typowe dla zespołu izolowanego klinicznie lub nietypowych objawów. Jeśli wyniki obrazowania lub innych testów (np. badania płynu mózgowo-rdzeniowego) są negatywne, należy zachować ostrożność przed rozpoznaniem SM i rozważyć inne alternatywne diagnozy.</p> <p>† Diagnoza kliniczna oparta na obiektywnych danych klinicznych dla dwóch ataków jest najpewniejsza. Wiarygodne dowody historyczne dotyczące jednego ataku w przeszłości, w przypadku braku udokumentowanych obiektywnych wyników badań neurologicznych, mogą obejmować historyczne epizody z objawami i rozwojem charakterystycznym dla wcześniejszego zapalnego ataku demielinizacyjnego; jednak przynajmniej jeden atak musi być poparty obiektywnymi danymi. W przypadku braku obiektywnych dowodów, należy zachować ostrożność.</p> <p>++ Rozwój zmian w różnych anatomicznie lokalizacjach ośrodkowego układu nerwowego, wskazujący na wieloogniskowy proces chorobowy w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>§ Rozwój lub pojawienie się nowych zmian (ognisk) w ośrodkowym układzie nerwowym, w czasie.</p> <p>[^] Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wskazuje na wieloczasowość zmian, ale może zastąpić wymóg wykazania tego objawu.</p>	

SM – stwardnienie rozsiane; MRI – badanie metodą rezonansu magnetycznego.

Dodatkowo, w przypadku klinicznego podejrzenia stwardnienia rozsianego bądź stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w badaniu rezonansu magnetycznego należy uwzględnić:

- zakażenia (bakteryjne – kiła, borelioza; wirusowe – HIV),
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół mózgowej autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią [ang. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL], choroby mitochondrialne, migrena),
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego,
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego,
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie,
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak),
- sarkoidozę,
- leukodystrofie (adrenoleukodystrofię, leukodystrofię metachromatyczną),
- starcze zmiany istoty białej,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- niedobór witaminy B12,
- niezidentyfikowane jasne pola w obrazie rezonansu magnetycznego [7].

Analiza wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby, poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku wskazała, że czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego do postawienia diagnozy przez neurologa wynosi 7,4 miesiąca (mediana). Jednak aż 10% pacjentów na postawienie diagnozy czeka nawet dwa lata [68].

2.5. PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY I ROKOWANIE

2.5.1. OBRAZ KLINICZNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się zazwyczaj dużą zmiennością i różnorodnością objawów. Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozszanie objawów (uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie). U chorych objawy mogą pojawiać się w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [7], [23].

Do najczęstszych objawów początkowych choroby zalicza się:

- zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (u 33% chorych),
- zaburzenia równowagi i chodu (18%),
- utrata wzroku w jednym oku (17%),
- podwójne widzenie (13%),
- postępujące osłabienie (10%),
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%),
- objaw Lhermitte'a (3%),
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%),
- dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2%) [7].

Zaburzenia widzenia – występują u około 60% chorych, a u blisko 30% od początku choroby. Przyczyną zaburzeń widzenia jest:

- ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, które objawia się ubytkiem w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, pogorszeniem ostrości widzenia, zaburzeniem percepcji kolorów, bólem gałki ocznej i okolicy nadoczołowej po tej samej stronie, nasilającym się w czasie odwodzenia gałki ocznej. Dolegliwości mogą się utrzymywać od kilku godzin do kilku dni; zdarza się,

że narastają w ciągu kilku tygodni. U większości chorych objawy ustępują w ciągu 2–3 miesięcy, ale mogą się też utrzymywać nawet przez rok. Rzadko uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nieodwracalne i powoduje ślepotę. Brak objawów poprawy po upływie 2 tygodni nakazuje wnikliwą diagnostykę różnicową,

- zaburzenie czynności mięśni okoruchowych, które wskutek niedowładu, wyjątkowo porażenia, objawia się zezem lub podwójnym widzeniem [7].

Objawy piramidowe – do najczęstszych objawów uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu stwardnienia rozsianego należą:

- niedowład kończyn (u około 90% chorych),
- wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (około 50%),
- wygórowane odruchy ścięgniste (około 90%) – mogą powodować klonusy, opisywane przez chorych jako drżenia,
- objawy patologiczne – dodatni objaw Babińskiego.

Zwykle dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny); często powodują sztywność i ból [7].

Objawy mózdkowe, które obejmują:

- zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia (u 50–80% chorych) – ataksja i dysmetria są szczególnie zauważalne w próbie palec-nos,
- drżenie głowy i dyzartria (mowa skandowana, u około 50% chorych),
- nieukładowe zawroty głowy oraz oczopląs [7].

Zaburzenia czucia – w obrębie kończyn są pierwszym objawem choroby u 30% chorych. Zaburzenia czucia obejmują:

- parestezje – opisywane zwykle jako uczucie mrowienia, klucia igiełkami, pieczenia, przechodzenia prądu, rzadziej jako utrata czucia,
- objaw Lhermitte’a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do przodu; uważa się, że jest związany z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego [7].

Ból – występuje bardzo często i może być spowodowany zaburzeniami przewodnictwa w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Obserwuje się także neuralgię nerwu trójdzielnego (pierwszy objaw u około 3% chorych) i nietypowy ból twarzy [7].

Zaburzenia czynności poznawczych – dotyczą znacznego pogorszenia zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienie operacji myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne oraz rzadko występujące otępienie upośledzające funkcjonowanie [7].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Zaburzenia psychiczne – mogą obejmować np. śmiech lub płacz nieadekwatnie do sytuacji u około 10% chorych oraz epizod depresji (50% chorych) lub obniżenie nastroju w przebiegu choroby [7].

Zmęczenie – występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby; może być pierwszym objawem choroby. Zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub przy wysokiej temperaturze otoczenia [7].

Zaburzenia oddawania moczu i stolca – zaburzenia oddawania moczu występują u około 80% chorych z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego wskutek nadmiernego lub niedostatecznego działania mięśni wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zwieracza zewnętrznego, dodatkowo występują trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub z całkowitym opróżnieniem pęcherza, prowadzące do zalegania moczu, a także problemy z trzymaniem moczu, powodujące częste parcie na mocz i popuszczanie moczu. Z kolei zaburzenia oddawania stolca obejmują zaparcia u około 70% chorych i rzadko występujące nietrzymanie stolca [7].

Zaburzenia czynności seksualnych – występują u około 50% kobiet i około 75% mężczyzn. Najczęściej spowodowane patologicznym zmęczeniem, zaburzeniami czucia, obniżeniem libido, zaburzeniami wzwodu, spastycznością mięśni, suchością błon śluzowych, zaburzeniami nastroju [7].

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Tabela 9. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39].

Objaw	Częstość występowania [%]	
	Kiedykolwiek	Na początku choroby
Niedowłady piramidowe	25%	90
Zaburzenia czucia	35	85
Zaburzenia koordynacji	15	70
Zaburzenia kontroli zwieraczy	1	65
Zaburzenia ostrości widzenia	15	60
Zawroty głowy	25	60
Oczopląs	5	50
Skurcze mięśniowe	1	50
Zespół zmęzeniowy	2	50
Podwójne widzenie	8	30
Dyzartia	1	25
Dysfagia	0	10

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



2.5.2. MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY

Monitorowanie objawów choroby polega przede wszystkim na ocenie stopnia niepełnosprawności pacjenta.

Podstawę monitorowania przebiegu SM stanowi ocena funkcjonalności pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego. Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności [niepełnosprawności] Kurtzkego (EDSS).

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych ośrodkowego układu nerwowego: 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 [29].

Szczegółowy opis skali przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rozszerzona skala niewydolności [niepełnosprawności] (EDSS) [29].

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Stopień	Charakterystyka chorego
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

FS – Skala funkcjonalna (ang. *functional scale*).

Inną skalą służącą do monitorowania postępu choroby jest skala oceny stanu funkcjonalnego MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Skala ta powstała na podstawie analizy danych z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz danych dla grupy placebo z badań klinicznych. Skala uwzględnia 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) [144]. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta wyniki testów T25FW i 9HPT wykazują wzrost, natomiast w przypadku PASAT następuje spadek poprawnych odpowiedzi. Podczas całościowej oceny w teście MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych testów, a co za tym idzie im niższy wynik pacjenta, tym gorszy stan neurologiczny [254].

Do monitorowania stanu chorych na stwardnienie rozsiane wykorzystywane są również metody oceny jakości życia, które w pełni oddają funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Ocenę jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane wykonuje się nie wcześniej niż 3 miesiące od wystąpienia pierwszych objawów [165]. 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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



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 [166].

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 [166].

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 [167], [168].

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) [169].

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 [170].

Poza monitorowaniem stanu pacjentów/ postępu choroby konieczne jest również monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, prowadzone w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

2.5.3. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Biorąc pod uwagę dużą zmienność przebiegu stwardnienia rozlanego rokowanie jest bardzo trudne do określenia i bardzo często jest niepewne [7]. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Najkorzystniejsze rokowanie obserwuje się u osób, u których początkowe objawy choroby były przemijające i mało nasilone, a do momentu wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Z kolei niekorzystne rokowanie obserwuje się w postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu stwardnienia rozlanego poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby [7]. Ciężkość choroby jak i jej progresja różni się znacząco u różnych pacjentów. W 10–30% przypadków choroba przebiega łagodnie, około 20% pacjentów charakteryzuje brak objawów klinicznych a kolejne 20% doświadcza szybkiej progresji choroby. Należy zaznaczyć, że u większości pacjentów obserwowany jest pewien stopień progresji choroby [7], [16].

W poniższej tabeli przedstawiono korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozlanym.

Tabela 11. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozlanym [7], [17].

Niekorzystne czynniki rokownicze	Korzystne czynniki rokownicze
Płeć męska	Płeć żeńska
Zachorowania po 40. roku życia	Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby
Poważne zmiany widoczne w MRI mózgu	Normalny obraz MRI
Znaczna niepełnosprawność po 5 latach	Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach
"Wielooogniskowy" zespół izolowany klinicznie	Zapalenie nerwu wzrokowego
Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca	Mało nasilone i przemijające objawy początkowe
Postać choroby przewlekłe postępująca	Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów
Duża częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat	Długi czas do drugiego rzutu

MRI – rezonans magnetyczny.

Stwardnienie rozlane nie jest chorobą śmiertelną, z wyjątkiem rzadkich przypadków ciężkiej postaci choroby. Zazwyczaj chorych na stwardnienie rozlane charakteryzuje zbliżona długość życia do tej obserwowanej w danym społeczeństwie, pod warunkiem odpowiedniego leczenia. Średni czas przeżycia od momentu zachorowania wynosi 35–40 lat, a przeżycie jest zależne od płci i wieku [42].

Należy podkreślić, że przeprowadzone w Polsce między 1960 a 1995 rokiem badanie wykazało, że życie chorego na stwardnienie rozlane było krótsze o 17 lat względem średniej długości życia populacji generalnej [97]. Należy jednak podkreślić, że powyższe obserwacje przeprowadzone były w okresie przed wprowadzeniem leczenia interferonem. Inne doniesienie wskazuje na skrócenie naturalnego czasu przeżycia średnio o 6-7 lat, w wyniku następstwa objawów neurologicznych, ograniczonej aktywności

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



i unieruchomienia [147]. Potwierdzeniem powyższego są wyniki trwającego 50 lat badania przeprowadzonego w Norwegii, które wykazało, że mediana przeżycia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wyniosła 43 lata od pierwszego wystąpienia, natomiast w populacji ogólnej o zgodnej charakterystyce – 49 lat [98].

2.6. OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. OBCIĄŻENIE KLINICZNE

Występowanie choroby u młodych dorosłych w połączeniu z jej przewlekłą i progresywną naturą oznacza, że stwardnienie rozsiane związane jest ze znacznymi obciążeniami dla chorego, ale także jego otoczenia.

Efekty neurologiczne w przebiegu stwardnienia rozsianego wpływają na funkcje poznawcze, psychiczne, moczowo-płciowe, pokarmowe, trawienne, wzrokowe oraz mózgowie i mogą również skutkować bólem i zmęczeniem. Kliniczny obraz choroby może być podzielony na:

- pierwotne objawy – wywołane patologicznym stanem,
- komplikacje – wtórne objawy będące wynikiem komplikacji związanych z pierwotnymi objawami,
- następstwa – trzeciorzędowe objawy będące wynikiem wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie [49] (por. poniższa tabela).

Tabela 12. Kliniczne prezentacje stwardnienia rozsianego [49].

Pierwotne objawy	Komplikacje	Następstwa
Ataksja Problemy z równowagą i koordynacją Dysfunkcja jelita/pęcherza Zmiany poznawcze Zmęczenie Problemy z chodzeniem Ból Parestezje Zmianych psychologiczne Zaburzenia seksualne Apstyczność Problemy z mową Drżenie Zaburzenia widzenia Osłabienie	Przykurcze mięśniowe Niedożywienie Odleżyny Nawracające infekcje układu moczowego Infekcje układu oddechowego Kamienie moczowe	Problemy emocjonalne Problem finansowe Problem społeczne/osobiste Problemy zawodowe

Z uwagi na fakt, że uszkodzenia neurologiczne kumulują się, objawy stwardnienia rozsianego mogą być chroniczne, powodując postępującą niepełnosprawność [49]. Stopień progresji niepełnosprawności jest zróżnicowany we wczesnych latach choroby i łagodna/ umiarkowana niepełnosprawność może nie

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



rozwinąć się nawet przez 20 lat. Jednak, kiedy niepełnosprawność już się rozwinie, wtedy zaczyna postępować bardzo szybko i większość pacjentów osiąga ciężką niepełnosprawność w ciągu 6-9 lat [94]. Pomimo, że po upływie 20 lat po rozpoznaniu choroby około 2/3 pacjentów nie potrzebuje do funkcjonowania wózka inwalidzkiego, to osoby te zazwyczaj poruszają się o lasce lub kuli [16]. Inne źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować [7]. Z kolei na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje wskazujące, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [48].

Zaburzenia poznawcze dotyczą około 40-70% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i mogą powodować istotne problemy społecznie i zawodowe. Wśród pacjentów z zaburzonymi funkcjami poznawczymi istnieje istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zatrudnienia [50], [52]. W ciągu 2 lat od diagnozy, pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane osiągają niższy wynik testów językowych, zdolności koncentracji oraz przetwarzania informacji w porównaniu ze zdrowymi osobami [54].

2.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE

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

Postępująca niepełnosprawność staje się przyczyną zmniejszonej zdolności do wykonywania codziennych czynności, utraty zainteresowania aktywnościami społecznymi oraz trudności w utrzymaniu zatrudnienia. Jakość życia pogarsza się wraz ze progresją choroby, w wyniku występowania kolejnych objawów, takich jak m.in. dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową. Silny stres wynikający z przewlekłej choroby może objawiać się problemami w utrzymaniu relacji, co w ostateczności może doprowadzić do izolowania się chorego czy rozpadu związku [56], [65], [66].

Badania przeprowadzone w Europie i Stanach Zjednoczonych w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. *Short-Form 36*) wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym uzyskują istotnie niższą wartość w porównaniu z populacją ogólną [67]. Wpływ choroby na jakość życia jest obserwowany nawet w pierwszych latach od diagnozy – pacjenci z łagodną postacią stwardnienia rozsianego raportują wartości średnio o 30% niższe w porównaniu z populacją ogólną [93].

Biorąc pod uwagę, że istotnym celem leczenia stwardnienia rozsianego 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 [153] 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 [174] 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 Niepełnosprawności (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 stopień niepełnosprawności, a nie wpływał okres postawienia diagnozy, zastosowane leczenie, jak również wiek zachorowania [174].

W badaniu Bejer 2015 [175] oceniano zależność pomiędzy jakością życia pacjentów (ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36) ze stwardnieniem rozsianym a stopniem niepełnosprawności (ocenianą za pomocą skali EDSS). Badanie zostało przeprowadzone na grupie 40 chorych (80% stanowiły kobiety) podczas spotkania Oddziału Rzeszowskiego Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego. Wśród wszystkich 8 kategorii kwestionariusza SF-36 ankietowani najsłabsze 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 rozsiane jest gorsza w wymiarze fizycznym niż w wymiarze mentalnym. Jednocześnie, wraz z obniżaniem się sprawności do

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



poziomu 6,5 pkt wg EDSS (duża niesprawność), jakość życia pogarsza się w obszarze funkcjonowania fizycznego.

Również Oddział w Lublinie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego przeprowadził analizę jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym 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 rozsiane 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 [176].

2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE

Stwardnienie rozsiane stanowi złożony problem zdrowotny, a ze względu na jej przewlekły i postępujący charakter prowadzący do utraty sprawności chorych, generuje dość wysokie koszty społeczno-ekonomiczne.

Pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane muszą zmagać się z uciążliwymi 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 skłonność do skrajnych zachowań takich jak sięganie po różnego rodzaju używki czy podejmowanie prób samobójczych [172], [173].

Ponieważ nie istnieje leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego, choroba generuje koszty przez całe życie pacjenta [110]. 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 [172].

Całkowite roczne koszty leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano na poziomie 14,6 miliarda euro w Europie (2010 r.) oraz 28 miliardów dolarów w Stanach Zjednoczonych (2011 r.) [111], [112]. W badaniu TRIBUNE oszacowano roczne koszty leczenia stwardnienia rozsianego na pacjenta we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, w zależności od typu stwardnienia rozsianego. Najwyższe koszty całkowite zaobserwowano u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, którzy charakteryzują się wyższym stopniem niepełnosprawności niż pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby [113].

Koszty pośrednie są znaczącą składową kosztów całkowitych związanych z chorobą. W badaniu TRIBUNE koszty pośrednie stanowiły około 30% kosztów całkowitych w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej SM oraz 52% w przypadku postaci wtórnie postępującej [113]. Koszty pośrednie wynikają przede wszystkim z utraty produktywności z powodu wczesnego wystąpienia choroby i mogą dotyczyć zarówno pacjentów jak i ich opiekunów. Wraz z postępem choroby, konieczna jest również coraz większa pomoc w wykonywaniu codziennych czynności.

W raporcie opracowanym w 2014 roku przez ekspertów Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie oszacowano, że rocznie utracona produktywność spowodowana stwardnieniem rozsianym dochodzi do 4 446 lat [107]. W zależności od przyjętej metody szacowania kapitału ludzkiego, w latach 2012-2015 chorzy na SM generowali koszty pośrednie na poziomie od 181,88 mln zł do 494,54 mln zł. 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 [172].

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) oraz raportem [96] w Polsce w 2012 roku wydano 14,8 tys. zaświadczeń lekarskich z powodu stwardnienia rozsianego. Liczba ta związana jest z prawie 244 tys. dni absencji chorobowej z powodu stwardnienia rozsianego. Warto również zaznaczyć, że przeciętne trwanie jednego zaświadczenia lekarskiego w 2012 roku wyniosło prawie 17 dni. W 2012 roku co najmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego otrzymało 5,3 tys. osób, a przeciętna absencja chorobowa jednego chorego wyniosła ponad 46 dni. Zdecydowanie częściej zaświadczenie lekarskie wystawiano kobietom (67%) w porównaniu do populacji chorych mężczyzn. Warto również zaznaczyć, że najwięcej wydanych zaświadczeń lekarskich z tytułu niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego dotyczyło osób między 30. a 49. rokiem życia. Dodatkowo lekarze orzecznicy ZUS w 2012 roku z powodu stwardnienia rozsianego wydali ponad 450 orzeczeń pierwszorazowych oraz ponad 3,5 tys. orzeczeń ponownych w związku z niezdolnością do pracy. W obu przypadkach zdecydowaną większość stanowiły kobiety [96].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



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 [172].

Realne koszty i obciążenia społeczne związane ze stwardnieniem rozsianym oceniono m.in. 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 [172]. Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenia społeczne [172].

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 [172].

Dane dotyczące kosztów, zdolności do pracy, jakości życia oraz nasilenia objawów choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce pochodzą także z kwestionariusza, stanowiącego część retrospektywnego, przekrojowego badania, przeprowadzonego w 16 krajach europejskich w latach 2015-2016. Na zaproszenie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego i Fundacji NeuroPozytywni 411 polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wypełniło internetową ankietę [153]. Dane demograficzne chorych zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 14. Charakterystyka demograficzna pacjentów biorących udział w ankietywnym badaniu [153].

Cecha	Wszyscy pacjenci	Łagodne SM (EDSS 0-3)	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5)	Ciężkie SM (EDSS 7-9)
Liczba pacjentów	411	240 (58,4%)	117 (28,5%)	54 (13,1%)
Odsetek kobiet	73,5%	-	-	-
Odsetek pacjentów samotnie	17,0%	17,9%	17,9%	11,1%
Średni wiek [SD; lata]	39,7 (12,3)	35 (9,5)	45 (12,4)	51 (11,1)
Wykształcenia				
Podstawowe	0,7%	-	-	-
Średnie	7,3%	-	-	-
Zawodowe	32,6%	-	-	-
Wyższe	59,4%	-	-	-
Zatrudnienie				
Pacjenci w wieku produkcyjnym	387 (94,2% ^a)	235 (97,9%)	105 (89,7%)	47 (87,0%)
Obecnie zatrudnieni lub samozatrudnieni	234 (56,9% ^a)	179 (74,6%)	46 (39,3%)	9 (16,7%)
Pacjenci w wieku produkcyjnym, zatrudnieni lub samozatrudnieni	228 (58,9% ^b)	177 (75,3%)	43 (41,0%)	7 (17,0%)
Pracujący na pełny etat	0	-	-	-
Pacjenci na długoterminowym urlopie (>3 ≤12 miesięcy)	15 (6,4% ^c)	-	-	-
Pacjenci na zwolnieniu lekarskim (ostatnie 3 miesiące)	72 (30,8% ^c)	-	-	-
Pacjenci niepracujący z powodu SM	125 (32,3% ^c)	-	--	-
Pacjenci na rencie inwalidzkiej	98 (25,3% ^b)	18 (7,7%)	44 (41,9%)	36 (76,6%)
Informacje dotyczące przebiegu choroby (SM)				
Średni wiek w momencie diagnozy [SD, lata]	32,16 (9,77)	30 (8,4)	36 (10,4)	36 (10,5)
Średni wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby [SD, lata]	27,26 (8,58)	26 (7,3)	29 (9,7)	31 (9,5)
Średni wynik w skali EDSS [SD, punkty]	3,5 (2,3)	1,8 (0,9)	5,1 (0,9)	7,6 (0,6)
Odsetek pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią SM	262 (63,7%)	-	-	-
Odsetek pacjentów z rzutami	76 (18,5%)	43 (17,9%)	29 (24,8%)	4 (7,4%)
Odsetek pacjentów stosujących leki modyfikujące przebieg choroby	224 (54,5%)	72,1%	36,8%	14,8%

a) Ze wszystkich ankietywanych pacjentów (N=411); b) Spośród pacjentów w wieku produkcyjnym (N=387); c) Spośród pracujących pacjentów (N=234).

Zdecydowaną większość ankietywanych pacjentów z SM stanowiły osoby młode (94,2% w wieku produkcyjnym) oraz osoby z nawracająco-ustępującą postacią SM (63,7%). Żaden z chorych nie pracował na pełen etat; 32,3% pacjentów w ogóle nie pracowało z powodu stwardnienia rozsianego a

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



25,3% otrzymywało rentę inwalidzką. Odsetek pacjentów pracujących bądź pobierających rentę był uzależniony od stopnia ciężkości SM. Zaledwie 17% chorych z ciężką postacią SM pracowało a aż 76,6% było na rencie [153].

Spośród pacjentów stosujących leki II linii modyfikujące przebieg choroby, 4,9% stosowało natalizumab; 12,9% fingolimod a 0,4% teryflunomid.

Istotne problemy u pacjentów stanowiły:

- męczliwość dla 97% chorych;
- problemy ze zdolnościami poznawczymi dla 71% chorych;
- ból i lęk odpowiednio dla 78% i 75% chorych;
- codzienne czynności dla 63% chorych;
- mobilność dla 61% chorych;
- samoopieka dla 28% chorych.

Zgodnie z oczekiwaniami, trudności wzrastały wraz z postępem i nasileniem choroby. Problem z samoopieką dotyczył tylko pacjentów z ciężkim SM, podczas gdy ból/dyskomfort i lęk/depresja występowały już na wczesnych etapach choroby [153].

Stosunkowo duża liczba chorych tj. 21% - wymagała hospitalizacji najczęściej na oddziale neurologicznym, przez średnio 6,5 dnia, natomiast 12,5% pacjentów korzystała z centrów rehabilitacji. Inwestycje w sprzęt i urządzenia wspomagające mobilność zostały dokonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy dla lub przez 123 pacjentów (29,9%) i obejmowały najczęściej zakup chodzików i dostosowanie samochodu lub domu do potrzeb chorego [153].

Tabela 15. Całkowite średnie roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (w PLN, w 2015 roku) [153].

Cecha	Łagodne SM (EDSS 0-3) Średnia (SD) [PLN]	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5) Średnia (SD) [PLN]	Ciężkie SM (EDSS 7-9) Średnia (SD) [PLN]
Koszty całkowite	48 700 (30 500)	59 200 (36 800)	81 600 (41 500)
Koszty opieki zdrowotnej	40 049 (24 377)	27 767 (28 303)	14 661 (20 303)
Opieka szpitalna	1817 (5228)	4494 (8092)	4335 (9338)
Dzienne koszty	1716 (3552)	1689 (6398)	683 (2552)
Konsultacje	867 (1660)	1018 (1549)	996 (1730)
Testy	1267 (1670)	710 (1402)	361 (382)
Leki	1652 (3591)	4046 (8141)	2447 (4477)
Leki modyfikujące przebieg choroby	32 729 (22 964)	15 810 (24 098)	5 839 (17 172)
Pomoc i nieformalne koszty	2592 (6799)	7898 (11 129)	25 905 (23 247)
Opieka społeczna	211 (1870)	558 (2036)	3450 (12 967)
Inwestycje	365 (1610)	1401 (3202)	2978 (4612)
Nieformalna opieka	2017 (6070)	5939 (9221)	19 477 (17 187)
Całkowite koszty bezpośrednie	42 641 (25 413)	35 664 (29 548)	40 566 (31 511)
Krótkoterminowa absencja w pracy	1258 (4251)	498 (2229)	0 (0)

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Łagodne SM (EDSS 0-3) Średnia (SD) [PLN]	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5) Średnia (SD) [PLN]	Ciężkie SM (EDSS 7-9) Średnia (SD) [PLN]
Długoterminowa absencja w pracy, niezdolność do pracy lub wcześniejsza emerytura	4792 (15 348)	23 061 (27 892)	41 064 (26 098)
Całkowite koszty pośrednie	6050 (15 541)	23 559 (27 565)	41 064 (26 098)

Uśrednione całkowite roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta z łagodnym SM wynosiły 48 700 PLN, z umiarkowanym SM 59 200 PLN, natomiast w przypadku ciężkiej postaci SM były najwyższe i wynosiły 81 600 PLN. Średni koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na średnio 3 990 PLN. W przypadku pacjentów z wynikiem w skali EDSS >6 pkt., 53% chorych wymagało pomocy rodziny przez średnio 14,1 dni w miesiącu i 5,1 godziny dziennie [153].

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 [172].

Tabela 16. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [172].

Wydatki	2008 r.	2016 r.
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 roku do kwoty ponad 9,2 tys. zł /pacjenta w 2016 roku. Odsetek pacjentów, dla których NFZ finansował terapię w ramach programów lekowych wyniósł ok. 43 % (10 717 pacjentów) w 2016 r. W 2008 roku NFZ wydatkował na programy lekowe w SM około 74 mln zł, a w 2016 roku około 312 mln zł. Średnia wartość terapii jednego pacjenta wyniosła ok. 28,7 tys. zł. W analizowanym okresie, od 2008 do 2016 roku, 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 [172].

2.7. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

2.7.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W związku z faktem, że stwardnienie rozsiane należy do grona chorób nieuleczalnych obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia stwardnienia rozsianego obejmuje trzy główne elementy:

- **leczenie objawowe** – obejmuje łagodzenie objawów choroby tj.: ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne,
- **leczenie rzutu choroby** – polega na minimalizowaniu uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia choroby; minimalizacja następstw rzutu,
- **leczenie modyfikujące przebieg choroby** – dotyczy zmniejszenia częstości rzutów i wydłużenia czasu remisji, a przez to powoduje spowolnienie postępu niepełnosprawności [7].

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości w odniesieniu do spastyczności, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, bólu, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń oddawania moczu, zaparców oraz zaburzeń czynności seksualnych [7]. Zastosowanie tej terapii ma na celu przede wszystkim całkowite wycofanie lub przynajmniej zminimalizowanie objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby [27]. Skuteczne łagodzenie objawów stwardnienia rozsianego znacząco poprawia jakość życia chorych. W przypadku większości chorób przewlekłych, wielodyscyplinarne podejście jest kluczem do skutecznego leczenia i łagodzenia objawów tych schorzeń [25]. Leczenie spastyczności ma na celu poprawę funkcjonowania chorego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, ułatwienie opieki (pielęgnacji) oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni (w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem mięśni leczenie spastyczności nie jest wskazane, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może uniemożliwić poruszanie się), leczenie farmakologiczne obejmuje: miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa).

W przypadku leczenia inwazyjnie ciężkiej spastyczności stosuje się dokanałowe podanie baklofenu, fenolu oraz przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego i blokadę fenolową lub alkoholową nerwów obwodowych. Leczenie bólu obejmuje podanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), leków przeciwdepresyjnych (imipramina) oraz leków zwiotczających mięśnie (baklofen). Dodatkowo, w przypadku drżenia i ataksji leczenie farmakologiczne opiera się na podaniu gabapentyny, choć leczenie to jest mało skuteczne. Leczenie zaburzeń psychiatrycznych zależne jest od rodzaju występujących zaburzeń [7]. Osłabienie, zmęczenie mięśni jest widocznym objawem chorych na SM. W terapii farmakologicznej zmęczenia stosuje się między innymi amantadynę, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetynę, lub rzadziej modafinil). Dodatkowo w niektórych krajach

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



stosuje się dalfamprydynę w celu poprawy przewodnictwa potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny poprzez zahamowanie kanałów potasowych, co w efekcie przyczynia się do zwiększenia szybkości chodu [7], [25]. Leczenie zaburzeń oddawania moczu w początkowym okresie może ograniczyć się do zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów i regularnego oddawania moczu, przy czym w późniejszym etapie konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego, które zazwyczaj jest mało skuteczne ze względu na dysynergię pęcherza moczowego [7].

Niezwykle istotne znaczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego odgrywa kompleksowa i systematyczna rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby (między innymi osłabienia mięśniowego), poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności [7], [25].

Leczenie rzutu choroby

W przypadku wystąpienia rzutu choroby stosuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy (metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g raz dziennie przez kolejne 5 dni oraz w przypadku łagodniejszych rzutów prednizon doustnie w dawce 60 mg/dzień przez 10 dni) [7], [16], [26]. Nie zaleca się długotrwałego leczenia przy zastosowaniu glikokortykosteroidów, ponieważ leki te mogą powodować poważne działania niepożądane, przy czym nie wpływają na progresję choroby [16].

Dodatkowo, inną możliwością leczenia rzutów choroby jest zastosowanie zastrzyków hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) lub plazmafereza (wymiana osocza). Terapie te są jednak przeznaczone wyłącznie dla małej grupy pacjentów z bardzo ostrymi objawami, którzy nie reagują na leki steroidowe [16].

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Leki wpływające na przebieg choroby tj.: leki immunomodulujące i immunosupresyjne, mają na celu modyfikowanie, spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów (okresów zaostrzeń objawów), złagodzenie intensywności rzutów, zahamowanie postępu niepełnosprawności pacjentów i poprawę jakości ich życia (leki wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego). Leki modyfikujące przebieg choroby są skuteczne u około 30% pacjentów zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [27], [28]. Z uwagi na to, że wybór metod terapii stwardnienia rozsianego jest coraz większy, podczas wyboru leków należy kierować się znajomością mechanizmów ich działania różnych leków oraz profilem bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej i dążyć do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego pacjenta [155].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Decyzję o włączeniu leczenia modyfikującego przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapy*, DMT) powinien podjąć lekarz neurolog opiekujący się chorym. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki te można podzielić na leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii [95]. Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki II linii dla pacjentów, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku [101].

Do grupy leków pierwszego rzutu zalicza się leki immunomodulujące, takie jak: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu. Leczenie za pomocą interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu 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 (tzw. *switch*). 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. 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. W ramach leczenia II linii zaleca się stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu oraz mitoksantronu. Natalizumab i alemtuzumab zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku [101].

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 [157].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Leki immunosupresyjne takie jak: mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, stosowane są wyłącznie w szczególnych sytuacjach, w ramach III linii leczenia, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego [7], [19].

Dostępne strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszenie częstości rzutów stwardnienia rozsianego, a także na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, co w konsekwencji przyczynia się do spowolnienia rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności, a także poprawia jakość życia chorych [108].

2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, obowiązującym od 1 listopada 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, leczenie chorych na stwardnienie rozsiane jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach dwóch programów lekowych: B.29 oraz B.46 [4].

W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” finansowana jest terapia za pomocą:

- interferonu beta-1a (produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®),
- interferonu beta-1b (produkty lecznicze: Betaferon®),
- peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®),
- octanu glatiramery (produkty lecznicze: Copaxone®, Remurel®),
- fumaranu dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®),
- teryflunomidu (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)” finansowane jest leczenie za pomocą:

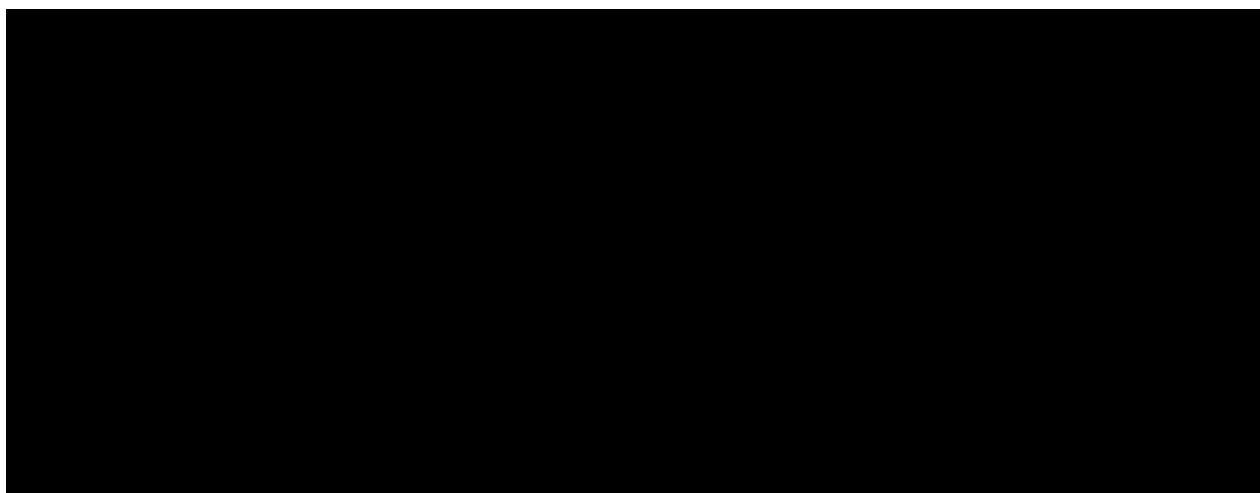
- natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji),
- fingolimodu (produkt leczniczy Gilenya®),
- alemtuzumabu (produkt leczniczy Lemtrada®),
- okrelizumabu (produkt leczniczy Ocrevus®),
- kladrybiny (produkt leczniczy Mavenclad®).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.

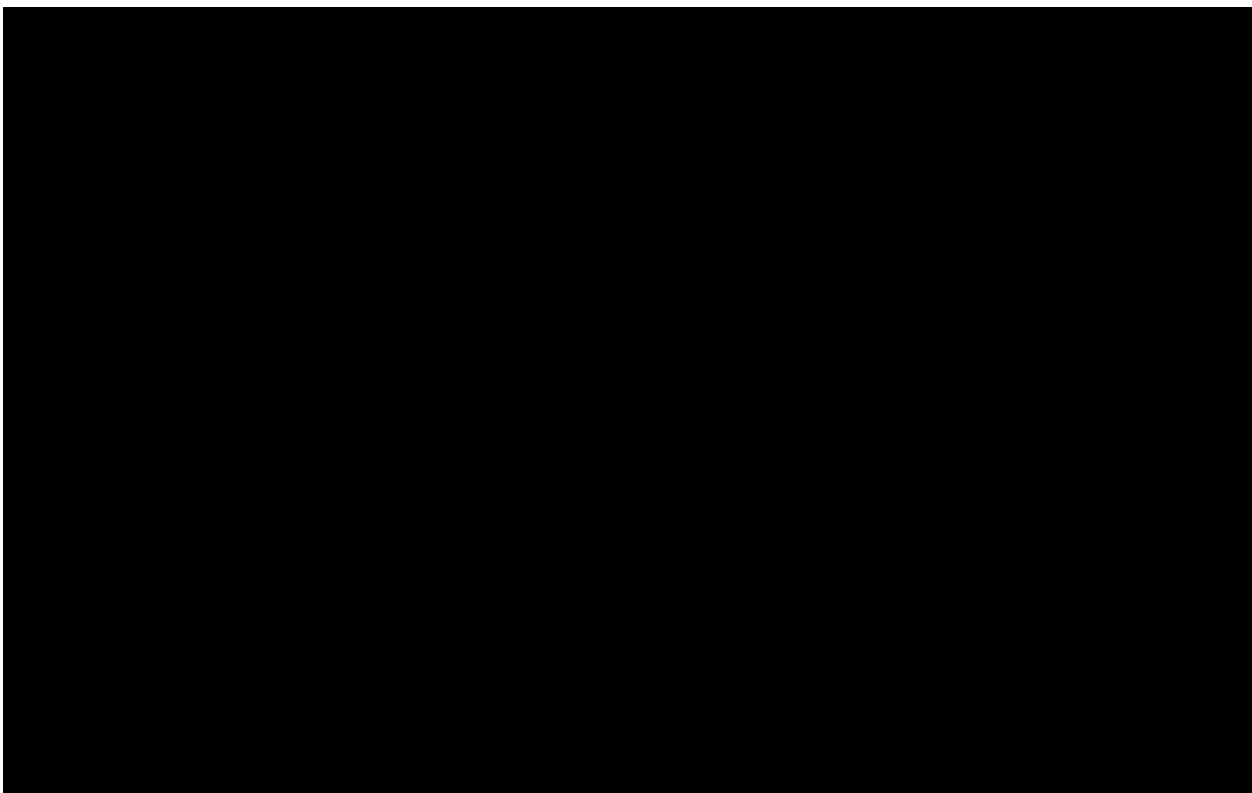


Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w aktualnym programie B.46 obejmują [6]:

- wiek od 12. roku życia,
- brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu,
- **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:**
 - liczba i ciężkość rzutów:
 - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub
 - b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia,
 - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd+,
 - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
- **pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby rozpoznawaną, kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:**
 - liczba i ciężkość rzutów:
 - co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)
 - 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) [6].



Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku [4] w terapii stwardnienia rozsianego w Polsce refundowane są również następujące leki:

- metyloprednizolon (produkt leczniczy Solu-Medrol®) w postaci roztworu do wstrzykiwań refundowany w terapii zaostrzeń w przebiegu stwardnienia rozsianego (leczenie rzutu choroby), w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność ryczałtowa pacjenta),
- oksybutynina (produkty lecznicze: Ditropan®, Driptane®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%),
- tizanidyna (produkty lecznicze: Sirdalud MR®, Tizanor®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%).

Raport opracowany przez *Charles River Associates* w 2014 roku wskazał na bardzo małą dostępność do nowoczesnego leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Spośród 15 wybranych do analizy krajów (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Norwegia, Polska, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania, Słowenia, Szwecja) Polska zajmuje ostatnie miejsce z najniższym wskaźnikiem chorych na SM otrzymujących leczenie modyfikujące przebieg choroby. Wskaźnik ten wynosi zaledwie 13%, w porównaniu do 69% np. w Niemczech [151].

Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku (10 649 pacjentów otrzymywało leczenie I rzutu, a 983 chorych – leczenie II rzutu) [68] wskazały, że czas od rozpoznania stwardnienia rozsianego do rozpoczęcia leczenia wynosił 18,48 miesięcy (mediana), a do rozpoczęcia terapii pierwszym DMT - blisko 15 miesięcy (mediana: 14,8 miesiąca); 43,4% pacjentów z SM rozpoczęło terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby w ciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy.

Średnia wieku chorych, w którym zostaje wdrożona terapia DMT wynosiła 36,6 lat w przypadku leczenia I rzutu oraz 35,1 lat dla terapii II rzutu.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że obecnie około jedna trzecia wszystkich polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, czyli około 50% pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną, otrzymuje leczenie modyfikujące przebieg choroby w obydwu programach lekowych. Tymczasem z danych BAROMETER 2015 wynika, iż całkowita populacja pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby leczonych w ten sposób wynosiła odpowiednio: 80% w Austrii, Szwecji i Szwajcarii, 70% w Belgii i Francji oraz 65% w Grecji.

Co istotne, **analiza wyników badania [68] oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.46 [181] wykazała, że pacjenci z RRMS w Polsce późno rozpoczynają terapię wysoko skutecznymi DMT, w tym natalizumabem— jedynie mała grupa chorych spełniała restrykcyjne kryteria włączenia do programu.**

2.8. 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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w **leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego**.

Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (lipiec 2021).

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
Polska	Halina Bartosik-Psujek	2012 [95]	Zidentyfikowane wytyczne zalecają jako pierwszą linię leczenia SM terapię lekami immunomodulującymi: interferonem beta-1a, rekombinowanym interferonem beta-1b, naturalnym interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru. W przypadku braku skuteczności terapii po 12 miesiącach oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią rzutowo-remisyjną SM rekomendowane jest wdrożenie terapii natalizumabem lub fingolimodem. Jako terapię III linii wytyczne rekomendują terapię mitoksantronem, ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Niniejsze rekomendacje wskazują na natalizumab jako lek II rzutu w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia lub lek I rzutu u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami.
	Polskie Towarzystwo Neurologiczne	2014 [100]	Wytyczne opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają jak najszybsze wprowadzenie leczenia immunomodulacyjnego po rozpoznaniu SM, a w przypadku niezadowolającej skuteczności - wczesne rozpoczęcie II linii leczenia. Do zalecanych leków I linii należą: interferon beta-1 i beta-1b oraz octan glatirameru. W przypadku terapii II linii lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM zaleca się stosowanie natalizumabu i fingolimodu. W opracowaniu wskazano na ograniczenia i nieścisłości Programów Lekowych leczenia SM w Polsce, m.in. ograniczenie czasu leczenia oraz brak możliwości leczenia natalizumabem chorych seropozytywnych dla wirusa JC.
		2016 [101]	U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego eksperci Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają wdrożenie leczenia modyfikującego przebieg choroby, jeszcze 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. Chorego należy poinformować, że może ono spowodować jedynie częściową poprawę, niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych i wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego. 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 terapii danym produktem leczniczym. Badanie MRI z kontrastem powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku. W I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wytyczne zalecają stosowanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu. Leczenie za pomocą interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru 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. 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. 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. W ramach leczenia II linii zaleca się stosowanie natalizumabu,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p>fingolimodu, alemtuzumabu oraz mitoksantronu. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych. Natalizumab i alemtuzumab zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku.</p> <p>Niniejsze wytyczne wskazują na natalizumab jako zalecany lek w II linii leczenia, jednocześnie podkreślając jego wysoką skuteczność kliniczną.</p>
Wielka Brytania	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2014 [105] 2019 [157]	<p>W leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego wytyczne agencji NICE z 2014 zalecają stosowanie metyloprednizolonu. W przypadku silnie postępującej choroby (populacja RES) wytyczne zalecają stosowanie natalizumabu. W przypadku wysoce aktywnej postaci RRSM, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie interferonem beta (populacja SOT) rekomendowane jest stosowanie fingolimodu. U pacjentów z aktywną postacią RRSM zalecane jest również stosowanie alemtuzumabu, fumaranu dimetylu i teryflunomidu.</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE (2019 r.) 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 rzutami), - 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 rzutu choroby lub utrzymujących się ciężkich rzutów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β, - natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej rzutów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiany wzmocnione 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.
	<i>Association of British</i>	2009 [51] 2015 [21]	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat określani są jako chorzy z aktywną chorobą, co stanowi wskazanie do leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
	Neurologists (ABN)		<p>ambulatoryjnych (w przypadku EDSS <6,5) pod kierunkiem lekarza neurologa. W wytycznych z 2015 roku leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na 2 kategorie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lek o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja rzutów w zakresie 30-50%): interferony beta, pegylowany interferon, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. 2. Leki o wysokiej skuteczności (średnia redukcja rzutów znacznie większa niż 50%): natalizumab i alemtuzumab. <p>Zaznaczono, że interferony beta, octan glatirameru są od dekad stosowane w I linii leczenia SM, stąd dobrze poznany jest ich profil bezpieczeństwa. Według wytycznych interferony beta, teryflunomid oraz octan glatirameru są skuteczne w porównywalnym stopniu i prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu oraz fingolimod. Wskazano również na zasadność zmiany leku (tzw. <i>switch</i>) w obrębie leków stosowanych w terapii I rzutu.</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., zaleca się zastosowanie leków z kategorii 2. tj. natalizumabu lub alemtuzumabu. Formalne kryteria stwierdzenia wysoko aktywnej choroby pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru obejmują wystąpienie 1 rzutu w czasie poprzedniego roku oraz ≥1 zmiany Gd (+) w obrazie MRI lub co najmniej 9 zmian w sekwencji T2.</p> <p>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 rzutu choroby pomimo leczenia.</p>
	Royal College of Physicians (RCP)	2011 [90]	Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego stosowanie: interferonu beta-1a (produkt leczniczy Avonex® i Rebif®), interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) oraz octanu glatirameru.
Dania	Sorensen S.	2014 [62]	<p>Duńscy eksperci kliniczni zalecają stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w ramach leczenia pierwszego wyboru. Podkreślono także, że pacjenci z nowo zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym w postaci rzutowo-remisyjnej o niskiej aktywności, którzy nie stosowali wcześniej leków z grupy DMT powinni mieć wybór pomiędzy doustnymi preparatami (fumaranem dimetylu lub teryflunomidem), a podawanym we wstrzyknięciach interferonem beta lub octanem glatirameru. Natomiast w przypadku chorych, którzy dobrze reagują na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (interferon beta, octan glatirameru) i nie doświadczają objawów niepożądanych lub mają one umiarkowane nasilenie, zaleca się kontynuację dotychczasowej terapii. Zmiana terapii interferonem beta lub octanem glatirameru na fumaran dimetylu lub teryflunomid może być rozważona w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia lub gdy pacjenci chcą uniknąć iniekcji. Pacjenci po niepowodzeniu terapii I rzutu kwalifikują się do leczenia II linii lub mogą być poddani leczeniu za pomocą innej terapii I linii (tzw. <i>switch</i>). Natalizumab, fingolimod oraz alemtuzumab stosowane są w leczeniu II rzutu u pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia interferonem beta lub w I rzucie w przypadku pacjentów z szybko rozwijającą, ciężką postacią SM. Zgodnie z algorytmem leczenia przedstawionym w opracowaniu, alemtuzumab powinien być stosowany po leczeniu natalizumabem lub fingolimodem, lecz przed terapią mitoksantronem, ze względu na bezpieczeństwo leczenia.</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			Natalizumab został określony jako najbardziej skuteczny lek w terapii RRSM, co udokumentowano w badaniach klinicznych z grupą placebo.
Niemcy	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</i>	2014 [64]	Eksperti z Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta 1-b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego o łagodnym i umiarkowanym przebiegu. Natomiast w przypadku aktywnej/ bardzo aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego eksperci zalecają stosowanie natalizumabu, alemtuzumabu lub fingolimodu . W razie nieskuteczności tych leków, należy rozważyć terapię mitoksantronem.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2013 [55]	W ramach I linii leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego wytyczne kanadyjskie zalecają stosowanie octanu glatirameru lub interferonu beta-1b. Jako leczenie I rzutu rekomendowany jest octan glatirameru, natomiast w przypadku braku odpowiedzi lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych należy zastosować interferon beta-1b. W przypadku nieskuteczności terapii za pomocą octanu glatirameru lub interferonu beta zaleca się stosowanie natalizumabu, fumaranu dimetylu lub fingolimodu . Agencja CADTH nie zaleca leczenia skojarzonego RRMS.
	<i>Canadian MS Working Group</i>	2020 [158]	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 Kandzie leków I rzutu znajdują się: GA, interferon β-1a, interferon β-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kładrybina, 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.
Stany Zjednoczone	<i>American Academy of Neurology (AAN)</i>	2002 [57]	U pacjentów z zaostrzeniem choroby wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów. Zastosowanie glikokortykosteroidów może przynieść krótkotrwałe korzyści odnośnie szybkiej poprawy sprawności. Wytyczne wskazują, że długotrwałe przyjmowanie glikokortykosteroidów może pozytywnie wpływać na chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. W ramach leczenia I rzutu u chorych na rzutowo-remisyjną postać SM zaleca się interferon beta oraz octan glatirameru. W przypadku nieskuteczności leczenia I linii, wytyczne rekomendują stosowanie natalizumabu . Pozostałym lekom modyfikującym naturalny przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Stosowanie mitoksantronu obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przy czym brak jednoznacznych dowodów wskazujących na zadowalający stosunek korzyści do ryzyka. Wobec powyższego terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których inne dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. W przypadku pozostałych leków tj.: dożylnego podania immunoglobulin, azatiopiryny, brak jest dowodów potwierdzających ich skuteczność w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM.
		2018 [159]	Zgodnie z wytycznymi w przypadku rozpoczęcia stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT): <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 wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B), - należy rozważyć stosowanie azatiopiryny lub kładrybiny 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>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<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).
	Multiple Sclerosis Foundation (MSF)	2014 [58]	Na stronie amerykańskiej Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego. Autorzy zalecają rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby najwcześniej jak to jest możliwe. Leczenie należy kontynuować, chyba że nie obserwuje się wystarczających korzyści z leczenia, wystąpią nieakceptowane działania niepożądane, bądź pojawiają się inne skuteczniejsze metody leczenia.
	National Multiple Sclerosis Society (NMSS)	2008, 2021 [59]	<p>Według ekspertów amerykańskiego Towarzystwa NMSS (stan na 2008 r.) lekami I rzutu w leczeniu MS są interferony beta oraz octan glatirameru. Podawanie leków I rzutu należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe po potwierdzeniu choroby. Stosowanie ww. leków należy również rozważyć u pacjentów po I rzucie choroby, będących w grupie wysokiego ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego. Podkreślono, że natalizumab jest rekomendowany przez agencję FDA do stosowania u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze terapie lub nietolerujących inne leki. Leczenie mitoksatronem należy rozważyć u pacjentów z nawracającą i pogarszającą się postacią stwardnienia rozsianego lub z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym.</p> <p>W marcu 2021 roku na stronie internetowej NMSS odnaleziono informacje o lekach modyfikujących przebieg choroby zarejestrowanych przez FDA do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego, do których należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do podawania we wstrzyknięciu: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, peginterferon beta-1a, ofatumumab, - do stosowania doustnego: teryflunomid, fumaran dimetylu, fumaran monometylu, fingolimod, kładrybina, siponimod, ponesimod, fumaran diroksymelu, ozanimod, - do podawania w infuzji dożylniej: natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, mitoksatron.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			Wskazano również na wytyczne postępowania terapeutycznego opublikowane przez <i>American Academy of Neurology</i> w 2018 roku [159].
Australia	<i>Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)</i>	2011 [60]	Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych w I linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego zaleca stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru. W ramach terapii II rzutu rekomendowane jest stosowanie natalizumabu i fingolimodu. Jak podkreślono w opracowaniu, natalizumab wykazuje większą skuteczność niż interferon beta i octan glatirameru w zakresie redukcji wskaźnika ARR, liczby nowych zmian w obrazie MRI oraz progresji niepełnosprawności , niemniej jego zastosowanie ogranicza ryzyko wystąpienia wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u nosicieli wirusa JC. Ogólnie, natalizumab jest stosowany u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii oraz u chorych z agresywnym początkiem choroby.
Australia i Nowa Zelandia*	Broadley SA i wsp.	2014 [61]	U pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego eksperci z Australii i Nowej Zelandii zalecają stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, alemtuzumabu z 2 rzutami w ciągu 2 lat (klasa dowodów: I). Podczas leczenia należy monitorować skuteczność terapii co każde 3-12 miesięcy, za pomocą powtarzanego rezonansu magnetycznego. W przypadku stwierdzenia klinicznych rzutów choroby lub pojawienia się nowych zmian w obrazie MRI należy rozważyć eskalację terapii natalizumabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu lub alemtuzumabem (klasa dowodów: II-2). W przypadku negatywnych wskaźników prognostycznych dla terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego należy rozważyć zastosowanie natalizumabu, fingolimodu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu (klasa dowodów: I). Długoterminowe badania kohortowe wykazały, że w przybliżeniu u 20% chorych stosujących leki modyfikujące przebieg choroby stwierdza się wysoką aktywność choroby wymagającą eskalacji terapii. Zastosowanie w takim przypadku natalizumabu lub leczenia immunosupresyjnego może poprawić kliniczne i obrazowe (MRI) parametry choroby. Badania sugerują, że taka terapia może zapewniać lepszą kontrolę SM niż zmiana leku na inny lek z grupy DMT w iniekcjach.
Ameryka Łacińska	Correale J i wsp.	2014 [63]	Forum ekspertów w dziedzinie stwardnienia rozsianego z Ameryki Łacińskiej w I linii leczenia zaleca stosowanie interferonów beta, octanu glatirameru, teryflunomidu lub fingolimodu. Natomiast w przypadku dobrej reakcji na terapię lekami I linii przy równoczesnej niskiej tolerancji pacjentów na zastosowane leczenie, eksperci zalecają zastąpienie stosowanego aktualnie leku innym preparatem stosowanym w I linii leczenia. Z kolei w przypadku pacjentów z nieodpowiednią reakcją na leczenie I linii zaleca się rozpoczęcie terapii natalizumabem lub fingolimodem (jeśli nie był stosowany wcześniej). Natalizumab może być stosowany także w leczeniu I linii u pacjentów z agresywnym początkiem choroby, niemniej ogólnie zarezerwowany jest dla chorych z nieadekwatną odpowiedzią na jedną lub więcej wcześniejszych terapii.
Międzynarodowe	<i>European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIN/EAN)</i>	2018 [154]	W przypadku aktywnej ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego wybór z szerokiej gamy dostępnych leków od umiarkowanie do wysoce skutecznych (interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, kladrybiny, fingolimodu, daklizumabu, natalizumabu, okrelizumabu, alemtuzumabu) powinien zależeć od następujących czynników, określonych w dyskusji z pacjentem: <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących; - nasilenia/aktywności choroby; - profilu bezpieczeństwa leku; - dostępności danego leku [oświadczenie ekspertów]

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p>Podczas monitorowania bezpieczeństwa terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, należy wykonywać standaryzowany rezonans magnetyczny mózgu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - corocznie w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem przewlekłej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); - częściej (co 3-6 miesięcy) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem PML (pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa JCV; pacjenci leczeni natalizumabem przez ponad 18 miesięcy); - u pacjentów z wysokim ryzykiem PML, u których dochodzi do zmiany farmakoterapii; w chwili zaprzestania dotychczasowego leczenia i po rozpoczęciu nowej terapii [oświadczenie ekspertów]. <p>W sytuacji aktywności choroby, pomimo stosowania interferonu lub octanu glatirameru, należy zaoferować pacjentom bardziej skuteczny lek [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>W przypadku wstrzymania terapii wysoce skutecznym lekiem z powodu nieskuteczności lub względów bezpieczeństwa, należy rozważyć rozpoczęcie terapii innym skutecznym lekiem. Rozpoczynając terapię nowym lekiem, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność choroby (kliniczną i na podstawie MRI) – im wyższa aktywność, tym większa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia; - okres półtrwania i aktywność biologiczną dotychczas stosowanego leku; - potencjalne wznowienie aktywności choroby (szczególnie po terapii natalizumabem) [oświadczenie ekspertów]. <p>W decyzjach dotyczących leczenia należy rozważyć możliwość wznowienia aktywności choroby, przy przerwaniu leczenia, szczególnie po terapii natalizumabem [poziom rekomendacji: słaby].</p>
	<i>European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)</i>	2019 [69]	Na stronie internetowej EMSP w zakładce „Leczenie SM” zestawiono wszystkie preparaty zarejestrowane do 2019 roku w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego, takie jak leki modyfikujące przebieg choroby: octan glatirameru, alemtuzumab, kładrybina, fumaran dimetylu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fingolimod, mitoksantron, natalizumab, okrelizumab, teryflunomid, a także preparaty stosowane w leczeniu objawowym: kanabidiol/ delta-9-tetrahydrokanabinol oraz fampirydina.
	<i>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</i>	2005 [91]	W niniejszym opracowaniu przedstawiono metody leczenia rzutów stwardnienia rozsianego. W leczeniu rzutów, wytyczne EFNS zalecają stosowanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon).
	<i>Inland Empire Health Plan</i>	2012 [92]	Wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u wszystkich chorych z ostrymi napadami stwardnienia rozsianego. Stosowanie tej terapii może być przydatne w długotrwałym leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Wytyczne rekomendują stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru u chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. W opracowaniu nie przedstawiono informacji z zakresu stosowania natalizumabu.
	Comi G i wsp.	2016 [108]	W przypadku pacjentów z średnio aktywną chorobą, w terapii I rzutu RRMS zalecane są: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta oraz octan glatirameru. Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy (tzw. <i>switch</i>) lub zastosować natalizumab, fingolimod lub alemtuzumab. W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby, w terapii I rzutu zalecane są: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			daklizumab. Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy lub w wyjątkowych przypadkach zastosować mitoksantron po rozważeniu korzyści i ryzyka poważnych działań niepożądanych.

SM – stwardnienie rozlane, DMT – leki modyfikujące przebieg choroby; PML – przewlekła wieloogniskowa leukoencefalopatia; *W treści publikacji nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki klasyfikacji dowodów naukowych wykorzystanych przy opracowaniu rekomendacji.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



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.

Podsumowując, wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w I linii leczenia zalecają stosowanie fumaranu dimetylu, interferonu beta-1a (również peginterferonu beta-1a), interferonu beta-1b, octanu glatirameru lub teryflunomidu. U pacjentów z szybko postępującą, wysoce aktywną chorobą zaleca się stosowanie natalizumabu, alemtuzumabu lub fingolimodu w ramach I rzutu leczenia.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji zastosowanej terapii rekomendowane jest wdrożenie leczenia natalizumabem lub fingolimodem. Niektóre wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania alemtuzumabu. W III rzucie terapii rozważane jest zastosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym, tj. mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid.

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku [101] wskazują na natalizumab jako lek II rzutu w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia lub lek I rzutu u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRSM. W opracowaniu podkreślono jednocześnie wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności - o 42%. Zmniejszenie liczby nowych lub powiększających się ognisk w MRI w obrazach T2-zależnych wynosiło 83%, a nowych ognisk ze wzmocnieniem kontrastowym aż 92%.

Brytyjskie *Association of British Neurologists* [21] w wytycznych opublikowanych w 2015 roku zakwalifikowało natalizumab do kategorii 2. leków DMT tj. o wysokiej skuteczności klinicznej (obok alemtuzumabu). Leczenie natalizumabem rekomenduje się w przypadku chorych z bardziej aktywną/nasiloną chorobą, zarówno wcześniej nieleczonych lub nieskutecznie leczonych lekami z kategorii 1. tj. o umiarkowanej skuteczności (takimi, jak: interferony beta, pegylowany interferon, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NICE [157], natalizumab, obok kładrybiny oraz fingolimodu, jest rekomendowany do stosowania w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

W wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego opracowanych przez australijskie *Royal Australian College of General Practitioners* [60] zaznaczono, że natalizumab wykazuje większą skuteczność niż interferon beta i octan glatirameru w zakresie redukcji wskaźnika ARR, liczby nowych zmian w obrazie MRI oraz progresji niepełnosprawności i zalecany jest do stosowania u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii oraz u chorych z agresywnym początkiem choroby.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE

U pacjentów ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego 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 rzutów i progresję niepełnosprawności [177].

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 dożylnego 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 podskórnym umożliwia skrócenie czasu podawania leku, 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 oraz kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych.

W kontekście proponowanej modyfikacji programu lekowego, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia dzięki rozszerzeniu definicji populacji SOT oraz RES kwalifikującej się do terapii natalizumabem może ograniczyć postęp choroby i rozwój zmian neurodegeneracyjnych, decydujących o stopniu niepełności pacjenta, a w dalszej perspektywie może dawać

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



korzystne efekty również w zakresie obniżania kosztów leczenia i opieki nad pacjentem chorującym na SM.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

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

Produkt leczniczy Tysabri® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *disease modifying therapy*, DMT)

lub

- z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [5].

Zalecana dawka leku wynosi 300 mg, podawana podskórnie co 4 tygodnie. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego [5].

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w postaci do podawania podskórnego (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską w dniu 26 marca 2021 roku. Z kolei, natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został po raz pierwszy zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016).

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri®, w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozdz. 9.1.) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego.

3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA NATALIZUMABU

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,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



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 śródmięszowej. 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 śródmięszowych. 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 [5].

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 śródmięszowej 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 śródmięszowej 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.

Na podstawie związków PK/wiązania z integryną $\alpha 4\beta 1$ ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną $\alpha 4\beta 1$ wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną $\alpha 4\beta 1$ po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnym lub dożylnie [5].

3.2. DANE KLINICZNE

Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność natalizumabu podawanego podskórnym względem natalizumabu podawanego dożylnie oceniano w badaniu RCT I fazy o akronimie DEFINE [161]. 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 dożylniej. Co więcej, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pozostały niezmienione u pacjentów, którzy zmienili leczenie z zastosowaniem natalizumabu w formie infuzji dożylniej 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 [161].

Efektywność kliniczną jak również profil farmakokinetyczny natalizumabu w formie podskórnej w porównaniu do natalizumabu w formie infuzji dożylniej analizowano także w badaniu RCT II fazy, w populacji 290 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci infuzji dożylniej (badanie o akronimie REFINE) [162]. W badaniu tym analizowano różne schematy dawkowania natalizumabu.

Wyniki badania REFINE wykazały, że natalizumab podawany podskórnie w dawce 300 mg wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną względem natalizumabu w dawce 300 mg podawanego w formie infuzji dożylniej, co 4 tygodnie. Obserwowano m.in.:

- zbliżoną średnią liczbę unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI po 60 tygodniach leczenia (0,02 vs 0,23),
- porównywalne roczne wskaźniki rzutów choroby (0,08 vs 0,07),
- porównywalne odsetki pacjentów z rzutem (9,1% vs 7,8%),
- porównywalne odsetki pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem sprawności (4,8% vs 5,9%),
- zbliżoną średnią zmianą stanu klinicznego w skali EDSS względem wartości wyjściowych (-0,04 vs -0,16) po 60 tygodniach leczenia.

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

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 [162].

Podsumowując, wyniki badania REFINE wskazały, że natalizumab podawany podskórnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie był porównywalny do natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg w zakresie skuteczności klinicznej, parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa terapii.

Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości rzutów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych. Zapewnienie pacjentom dostępu do alternatywnej formy podania natalizumabu (podskórnie) pozwoli nie tylko na skrócenie czasu podawania leku, ale również umożliwi i ułatwi leczenie pacjentów, u których dostęp do żył jest utrudniony. Ponadto zastosowanie formy podskórnej analizowanej interwencji stwarza możliwość przeniesienia leczenia z oddziału szpitalnego do leczenia ambulatoryjnego – co jest zgodne z aktualną polityką Ministerstwa Zdrowia.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (natalizumab do podania podskórnego; produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanej u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii I linii, tj. w populacji SOT oraz u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby tj. w populacji RES, 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 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], 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. [2], 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, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla natalizumabu stosowanego we wnioskowanej, zmodyfikowanej populacji wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w polskich, jak i światowych wytycznych, substancje czynne zalecane do stosowania u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (tzw. *switch* w ramach I linii leczenia lub leczenie II linii) lub u pacjentów z szybko rozwijającą się postacią stwardnienia rozsianego (leczenie I rzutu), obejmują: interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, kladrybinę.

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, obecnie dostępnych jest wiele produktów leczniczych dla pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, jednak z powodu zdarzeń niepożądanych i ograniczonej długoterminowej skuteczności tych terapii konieczne jest dalsze zwiększanie dostępu do najnowszych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, aby zapewnić chorym komfortowe leczenie. Stwardnienie rozsiane jest drugą główną przyczyną niepełnosprawności wśród młodych ludzi i stanowi poważny problem zdrowotny. Pacjenci oczekują lepszej kontroli choroby i ograniczenia długoterminowej niepełnosprawności. Dzięki umożliwieniu dostępu do dużej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, lekarz może dostosować plan leczenia odrębnie dla każdego pacjenta w oparciu o indywidualne czynniki, nasilenie choroby, preferencje dotyczące formy podania leku, skutki uboczne oraz długoterminowe bezpieczeństwo terapii [40].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

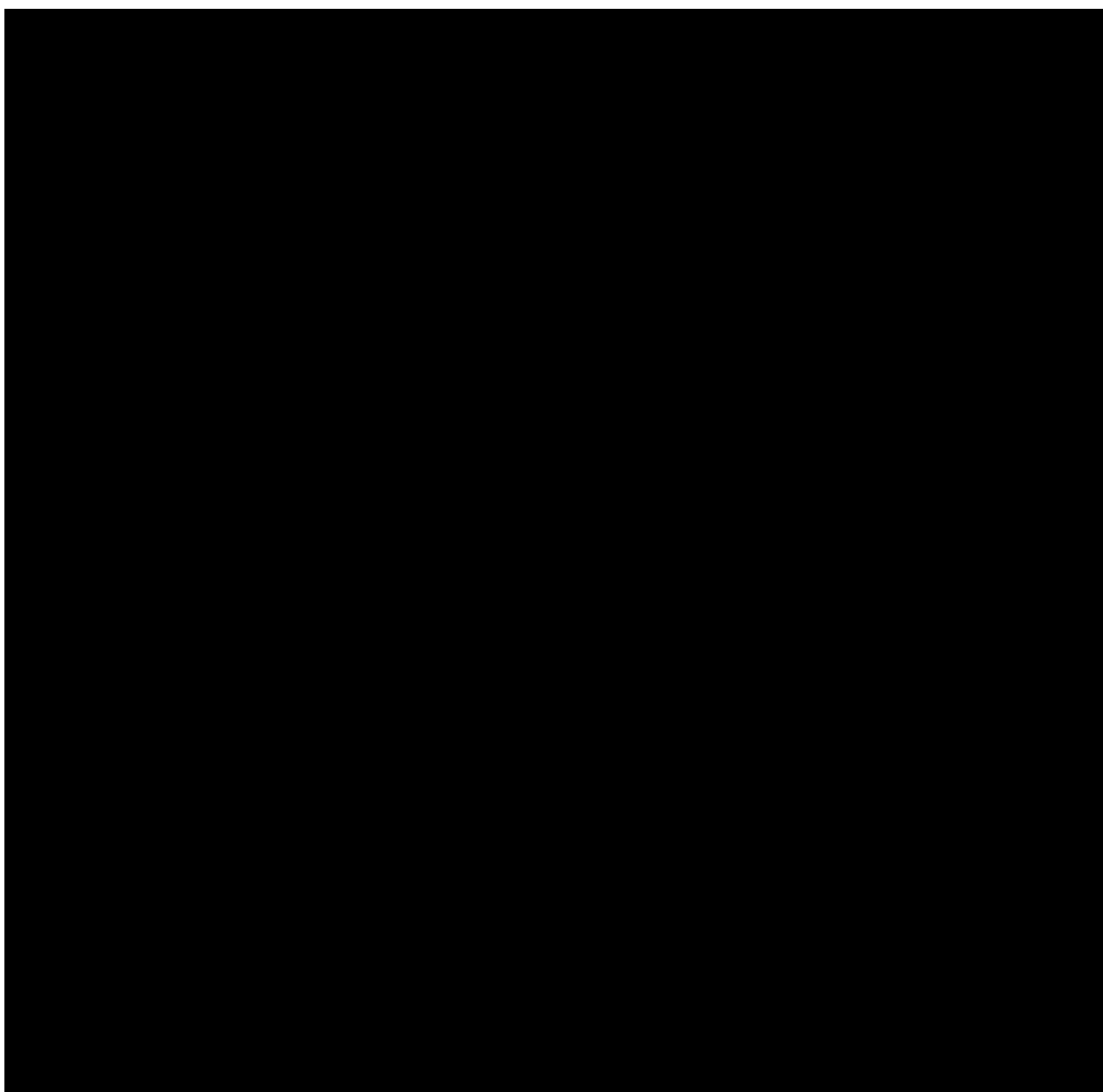
Interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [4]. Kryteria włączenia do programu B.29 są szerokie, ponieważ obejmują pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, tj. z występującą aktywnością rzutową (minimum 1 rzut kliniczny) **albo** aktywnością choroby w MRI (co najmniej 1 nowe ognisko Gd+), w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją – kryteria te nie wykluczają zatem możliwość stosowania leków z B.29 u pacjentów spełniających jednocześnie kryterium w zakresie liczby rzutów i zmian w obrazie MRI.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.

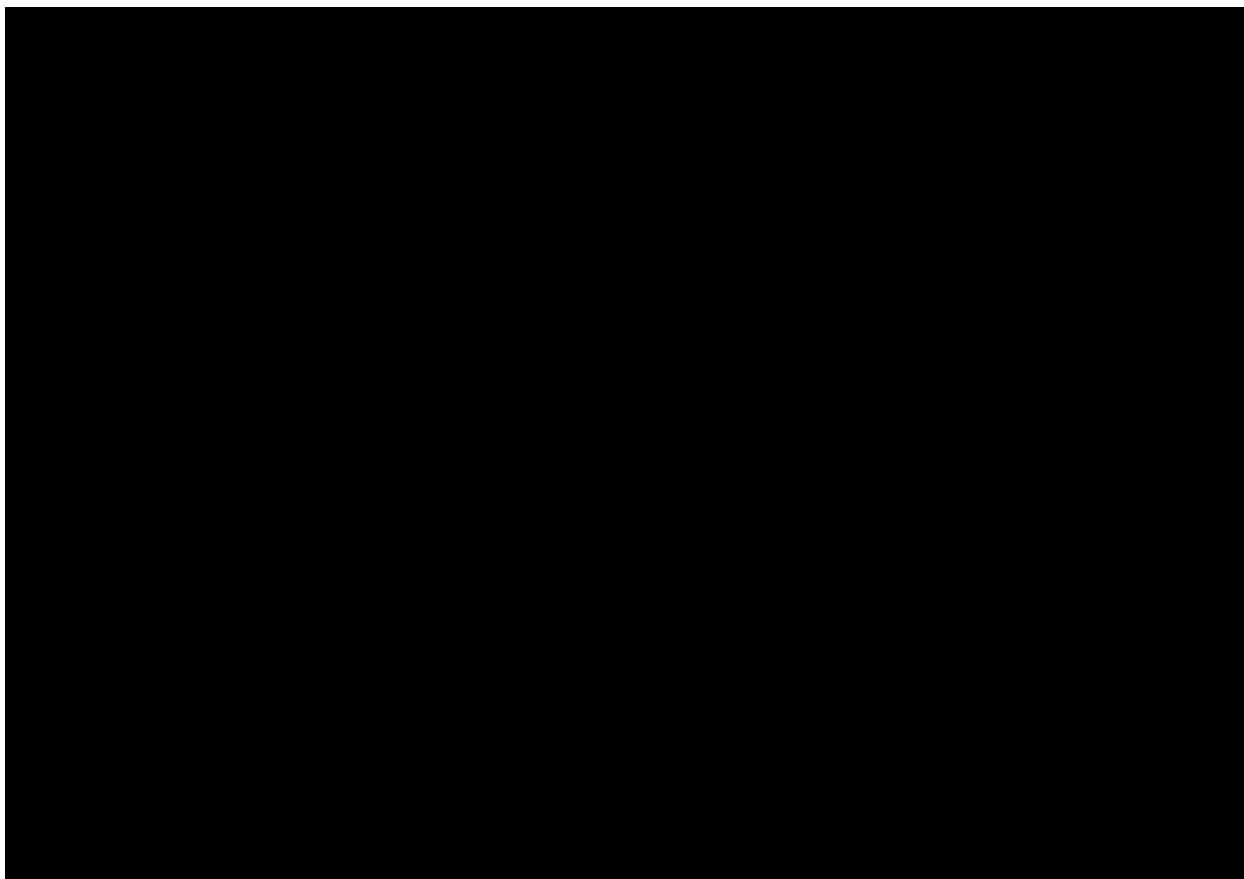


W ramach obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4] refundowane są: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina, przy czym leczenie natalizumabem i fingolimodem wymaga spełnienia identycznych, łącznych kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu.

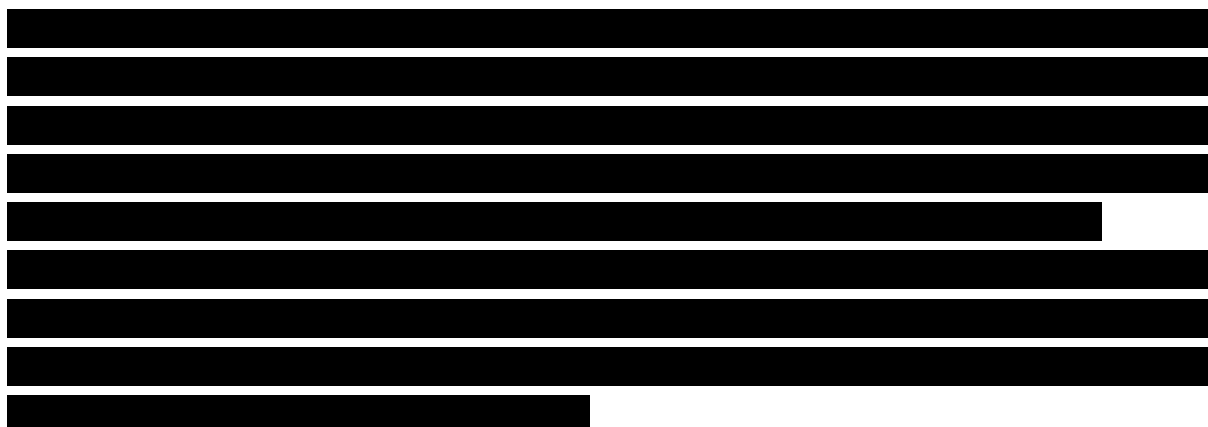
Natalizumab oraz fingolimod finansowane są ze środków publicznych u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem w ramach I linii (populacja SOT), jak również u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES) [6].



Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



[redacted] Należy również zaznaczyć, że w ramach programu B.29 dopuszczalna jest zamiana (tzw. *switch*) stosowanych leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii [4].



Podsumowując, w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu (populacja SOT), jak i u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES), zgodnie z rozszerzeniem definicji tych populacji w proponowanym programie lekowym dla natalizumabu [6a], za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Tysabri® (natalizumab do podania podskórnego) wybrano: **interferon beta-1a**,

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid (stosowane zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29).

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest uzyskanie braku rzutów i/lub progresji choroby w okresie wieloletnim (stan neurologiczny pacjenta nie zmienia się, nie pojawiają się nowe rzuty choroby, a w badaniu rezonansem magnetycznym nie tworzą się nowe ogniska ani nie ma ognisk, które wzmacniają się po kontraście).

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie EMA/CHMP/771815/2011 Rev2 [35] 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).

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia rzutowo-remisyjnej (rzutowej) postaci stwardnienia rozsianego, za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/ nasilenia choroby (ang. *morbidity*):

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*) definiowany jako łączna liczba rzutów choroby zaobserwowanych w czasie trwania leczenia, podzielona przez pacjento-lata),
- odsetek pacjentów z rzutem choroby,
- czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby,
- odsetek pacjentów z progresją niesprawności [niepełnosprawności] (progresja oceniana na podstawie skali EDSS).

W zakresie skuteczności klinicznej poszukiwane będą także punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, w zakresie skuteczności klinicznej będą:

- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
 - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych – u pacjentów z bardzo aktywną chorobą występuje co najmniej 9 zmian w ciągu roku,
 - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) [u pacjentów z bardzo aktywną chorobą występuje co najmniej 1 zmiana w ciągu roku],
 - liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (ang. *black hole*; czarne dziury),
 - liczba nowych aktywnych zmian,
 - objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
 - objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem,
 - objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- atrofia mózgu (utrata objętości mózgu) – pojawia się wraz z rozwojem choroby i wiąże się z zaburzeniem funkcji poznawczych oraz niesprawnością,
- ocena progresji niesprawności,
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych,
- ocena funkcji wzrokowych,
- brak aktywności choroby mierzony w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne.

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa, analizowane będzie ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*),
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo oceniona zostanie immunogenność natalizumabu na podstawie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anti-natalizumab.

Roczny wskaźnik rzutów jest często wykorzystywany w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego jako główny punkt końcowy. Jest on stosunkowo łatwy do określenia, a zapobieganie występowaniu rzutów choroby obrazuje u pacjentów natychmiastową skuteczność zastosowanego leczenia. Ogólnie rzut choroby definiowany jest jako wystąpienie neurologicznych objawów trwających dłużej niż 24 godziny, które pojawiły się co najmniej 30 dni po poprzednim zdarzeniu tego typu (definicje

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



rzutu choroby mogą się nieznacznie różnić pomiędzy badaniami klinicznymi). Częstość rzutów obserwowana w początkowym etapie choroby uważana jest za predyktor przyszłego stopnia rozwoju niepełnosprawności, jednakże prawdopodobieństwo występowania rzutów choroby nie jest funkcją stałą w czasie [114].

Kolejnym często rozpatrywanym w badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby. W porównaniu do rocznego wskaźnika krwawień, ten punkt końcowy osiągany jest w krótszym okresie czasu, a także pierwszy rzut choroby jest zazwyczaj bardziej dokładnie dokumentowany niż kolejne rzuty, które brane są pod uwagę w szacowaniu rocznego wskaźnika rzutów [114].

Stopień niepełnosprawności może być zarówno trudny do zdefiniowania jak i zmierzenia, ponieważ pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane mogą rozwijać w różnym stopniu niepełnosprawność w zakresie: fizycznym, psychicznym, zdolności widzenia czy funkcji poznawczych. Aby rozwiązać ten problem została stworzona skala EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), która pozwala na określenie stopnia niesprawności/ niepełnosprawności pacjenta na podstawie wyników uzyskanych w zakresie ośmiu układów funkcjonalnych (dokładny opis skali EDSS znajduje się w rozdz. 2.5.2). W badaniach klinicznych progresja niepełnosprawności definiowana jest najczęściej jako wzrost wyniku uzyskiwanego w skali EDSS o 0,5-1 punktu po 3 lub 6 miesiącach [114].

Poza pierwszorzędowymi punktami końcowymi, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, rozpatrywane są także drugorzędowe punkty końcowe, przede wszystkim są to różne parametry oceniane w trakcie badania MRI, stanowiące surogatowe punkty końcowe [114]. Obrazowanie MRI jest wykorzystywane w trakcie diagnozowania stwardnienia rozsianego i służy jako rutynowe, parakliniczne narzędzie do śledzenia postępu choroby [114].

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 [35], tak jak jest to w przypadku porównania natalizumabu podawanego podskórnym wzgłędem natalizumabu podawanego w formie infuzji dożyłnej.

Zmiany widoczne w mózgu, wizualizowane w trakcie badania MRI, odzwierciedlają zmiany leżące u podstaw patologii stwardnienia rozsianego, co stanowi racjonalną przesłankę teoretyczną uzasadniającą wykorzystanie zmian widocznych w MRI jako miernika aktywności choroby. Zmiany w obrazie MRI oceniane są ilościowo jako m.in.: liczba zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, czy liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych. Wpływ zastosowanej terapii na liczbę zmian po wzmocnieniu gadolinem

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



jest silnie związany z efektem leczenia uzyskiwanym w zakresie liczby nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych co sugeruje, że zarówno liczba zmian wzmocnionych gadolinem, jak i liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, stanowią punkty końcowe odpowiednie do monitorowania aktywności choroby w badaniach klinicznych. Zmniejszona aktywność choroby wykazywana na podstawie badania MRI stanowi jeden z najwcześniej obserwowanych efektów zastosowanego leczenia, dlatego jest atrakcyjnym punktem końcowym w badaniach klinicznych. Duży stopień uszkodzenia mózgu raportowany w początkowym etapie choroby związany jest z obserwowaną w przyszłości liczbą rzutów choroby, progresją niepełnosprawności oraz pogorszeniem funkcji poznawczych [114].

Czarne dziury są to hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, których obecność jest skorelowana z powierzchnią obszaru ogniskowego przewlekłego uszkodzenia aksonów. W związku z tym, przejście aktywnych zmian w zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych oznacza nieodwracalne uszkodzenie tkanki, a ich nagromadzenie jest związane z postępem niepełnosprawności. Wyniki badań i przeprowadzonych analiz potwierdzają rolę zmniejszenia formacji czarnych dziur jako potencjalnego markera efektów neuroprotektoryjnych [114].

Wyniki badań klinicznych wskazują również, że pomiar objętości mózgu oraz atrofii mózgu jest skorelowany z oceną stopnia niepełnosprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Biorąc pod uwagę, że utrata i stopień degeneracji aksonów są obecnie rozumiane jako jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego, szczególną uwagę zwrócono na zdefiniowanie neuroprotektoryjnych strategii terapeutycznych, których celem jest hamowanie bądź zapobieganie progresji niepełnosprawności. Zmiany w objętości mózgu u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane odzwierciedlają neurodegeneracyjną naturę choroby, a zatem markery MRI stopnia uszkodzenia neuronów reprezentują potencjalne surogaty neuroprotektoryjnej odpowiedzi terapeutycznej [114].

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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY 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 (natalizumab; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, do podania podskórnego) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu lub z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby.

Ze względu na brak opinii/ stanowiska podmiotów AOTMiT w sprawie finansowania natalizumabu w postaci do podawania podskórnego, w poniższej tabeli podsumowano również zidentyfikowane stanowiska/ rekomendacje dotyczące stosowania i finansowania natalizumabu podawanego we wlewie dożylnym.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2021 roku).

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 [3], ale podlega aktualnie ocenie (we wskazaniach zgodnych z programem B.46) [81]	Brak opinii [3], ale podlega aktualnie ocenie (we wskazaniach zgodnych z programem B.46) [81]	Brak opinii [3], ale podlega aktualnie ocenie (we wskazaniach zgodnych z programem B.46) [81]
Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; do podania dożylnego)	Brak opinii [3]	Pozytywna opinia <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 r. [123]</u> 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 pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (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.	Pozytywna rekomendacja <u>Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [124]</u> 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 lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Pozytywna opinia <u>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 r. [125]</u></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>	
		<p>Pozytywna opinia <u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. [126]</u></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 rekomendacja <u>Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [127]</u></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>
Peginterferon beta-1a [Komparator]	Brak opinii [3]	<p>Pozytywna opinia [115] Dnia 1 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy (peginterferonum beta-1a), stosowanego w I-</p>	<p>Warunkowa rekomendacja [116] Dnia 1 czerwca 2015 r. Prezes Agencji wydał rekomendację, w której nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	(peginterferonum beta-1a) na proponowanych warunkach finansowania; rekomenduje natomiast objęcie ww. produktu refundacją w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.
Interferon beta-1a [Komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [102] Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK uznała za zasadne finansowanie Interferon beta-1a ze środków publicznych pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ograniczenia kosztów zakupu leków, - ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, - prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <p>Uzasadnienie: Interferon beta-1a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p> <p>Pozytywna rekomendacja [102] Dnia 26 września 2011 roku RK uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 86/2011). Jednocześnie RK, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 85/2011).</p>	Brak opinii [3]	<p>Pozytywna rekomendacja [102] Dnia 26 września 2011 roku Prezes AOTMiT rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 71/2011). Jednocześnie Prezes AOTMiT, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 70/2011).</p>
Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®)	Brak opinii [3]	<p>Pozytywna opinia [70] Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu</p>	<p>Pozytywna rekomendacja [71] Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
[Komparator]		lecniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.
Interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Pozytywna opinia [72], [73] Dnia 7 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Pozytywna rekomendacja [74] Dnia 7 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
Interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Negatywna opinia [117] Dnia 26 października 2015 r. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”	Negatywna rekomendacja [118] Dnia 28 października 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
		Pozytywna opinia [75] Dnia 9 czerwca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, z kategorią odpłatności: bezpłatnie.	Pozytywna rekomendacja [76] Dnia 9 czerwca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (Interferonum beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
Interferon beta-1b (produkt leczniczy Extavia®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Pozytywna opinia [77] Dnia 21 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35), z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Pozytywna rekomendacja [78] Dnia 21 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (Interferonum beta-1b), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
Octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) [Komparator]	Negatywna rekomendacja [102] Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby (stanowisko nr 01/2007).	Pozytywna/negatywna opinia [79] Dnia 13 sierpnia 2012 roku RP wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" (stanowisko nr 47/2012).	Pozytywna rekomendacja [80] Dnia 13 sierpnia 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Jednocześnie Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” (stanowisko nr 39/2012).
		Pozytywna opinia [103] Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.	Pozytywna rekomendacja [104] Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
Interferon beta-1a Interferon beta-1b Octan glatirameru [Komparatory]	Brak opinii [3]	Pozytywna opinia [119] Dnia 18 lutego 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat, w populacji dzieci poniżej 12 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka, za zgodą opiekunów prawnych	Brak opinii [3]
Fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Negatywna opinia [120] Dnia 1 grudnia 2014 r. Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów.	Negatywna rekomendacja [121] Dnia 1 grudnia 2014 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. W styczniu 2015 r. MZ zlecił opinię AOTMiT odnośnie

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			uwag do ww. rekomendacji, jednak nie została ona upubliczniona.*
Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®) [Komparator]	Brak opinii [3]	Negatywna opinia [131] Dnia 13 kwietnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.	Negatywna rekomendacja [132] Dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Aubagio w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego “Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”.
Teryflunomid Fumaran dimetylu Peginterferon beta-1a [Komparatory]	Brak opinii [3]	Pozytywna opinia [128], [129], [130] Dnia 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że leki będą stosowane wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.	Brak opinii [3]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RK – Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RSS – porozumienie podziału ryzyka; MZ – Minister Zdrowia.

*zgodnie z informacją uzyskaną od Zleceniodawcy, AOTMiT w wydanej opinii przyznała Wnioskodawcy rację w dużej części zarzutów, na co miały wpływ odnalezione publikacje wytycznych i rekomendacji refundacyjnych, opublikowane po czasie złożenia wniosku refundacyjnego.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezes Agencji nie wydali do tej pory (październik 2021 r.) stanowisk/opinii dotyczących możliwości finansowania ze środków publicznych natalizumabu podawanego podskórnie (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce), niemniej jednak lek ten podlega aktualnie ocenie we wskazaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym B.46 [81].

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 rozsianego (RRMS) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym; ICD-10 G35.0” (2013 rok);
- w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekiem pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (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 rekomendacje finansowe 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 rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (2013 rok);
- 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. (2015 rok).

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE 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; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, do podania podskórnego) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocenia interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2021 roku).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [82]	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Pozytywna rekomendacja [133] Agencja PBAC rekomenduje objęcie refundacją produktu Tysabri w leczeniu dorosłych pacjentów (wiek ≥ 18 lat) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2007
		Pozytywna rekomendacja [163] Agencja PBAC 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)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [83], ocena w toku	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Negatywna rekomendacja [134] Agencja CADTH nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Tysabri w monoterapii u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	2007
		Pozytywna rekomendacja [135] Agencja CADTH rekomenduje finansowanie natalizumabu 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 lub wystąpienie co najmniej jednej zmiany po wzmocnieniu gadolinem, - co najmniej dwa rzuty choroby w poprzednim roku.	2009
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [84]	
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Pozytywna rekomendacja [136] Agencja NICE rekomenduje finansowanie ze środków publicznych natalizumabu u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.	2007
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [85]	
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Negatywna rekomendacja [137] Agencja SMC nie rekomenduje finansowania natalizumabu w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia octanem glatirameru.	2014

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Natalizumab nie jest rekomendowany w tym wskazaniu przez SMC ponieważ podmiot odpowiedzialny nie zgłosił wniosku o rozpatrzenie możliwości finansowania w ramach NHS Scotland.	
		Pozytywna rekomendacja [138] Agencja SMC 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 rzutów 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
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [86]	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Negatywna rekomendacja [139], [140] Agencja AWMSG nie przeprowadziła własnej oceny produktu Tysabri z uwagi na ocenę NICE (2006). Ze względu na brak złożenia wniosku przez Podmiot odpowiedzialny walijska Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych natalizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego pomimo leczenia octanem glatirameru (2013).	2006, 2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [87]	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Pozytywna rekomendacja [141], [142], [143] Agencja HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu Tysabri w leczeniu wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia interferonem beta lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby.	2007 2012 2017
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [88]	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>	Pozytywna opinia [164] Agencja G-Ba 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)	Interwencja wnioskowana Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [89]	-
	Natalizumab do podania <u>dożylnego</u>		

NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Żadna z ww. agencji oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory (październik 2021 r.) rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnie w analizowanym wskazaniu. Należy jednak mieć na uwadze, że natalizumab w tej formie podania został dopuszczony do obrotu stosunkowo niedawno (marzec 2021 r.).

Natomiast w przypadku stosowania natalizumabu w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego rekomendacje pozytywne wydały następujące agencje: australijska PBAC [133], [163], kanadyjska CADTH [135], brytyjska NICE [136], szkocka SMC [138], francuska HAS [141], [142], [143], oraz niemiecka G-Ba [164].

Rekomendacje światowych Agencji HTA w odniesieniu do komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Interwencje alternatywne wybrane na komparatory dla natalizumabu, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu RRMS (październik 2021 roku).

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [193]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Peginterferon® w celu minimalizacji kosztów leczenia w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a.	2014
	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [187], [190], [191], [192]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®.	2005 2010 2011 2014
		Negatywna rekomendacja [189]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do leczenia chorób przewlekłych i stabilnych o długotrwałym przebiegu.	2011
	Interferon beta-1b	Negatywna rekomendacja [188]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® z braku jasnych dowodów efektywności klinicznej i kosztowej.	2007
	Octan glatirameru	Pozytywna rekomendacja [186]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Copaxone® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2015
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [199] Agencja rekomenduje refundację fumaranu dimetylu w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	Październik 2019
		Pozytywna rekomendacja [194] Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2013
		Pozytywna rekomendacja [195] Agencja wydała pozytywną rekomendację w zakresie wprowadzenia zmian pod względem maksymalnej dostępnej liczby tabletek dimetylu fumaranu (120 mg) w opakowaniu, w celu łatwiejszego dostosowywania dawkowania.	2016
Teryflunomid	Negatywna rekomendacja [82]	2012	

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Agencja nie rekomenduje finansowania produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych, ze uwagi na niepewną skuteczność leku, brak formalnej analizy ekonomicznej oraz niepewnych kosztów terapii.	
		Pozytywna rekomendacja [197] Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych (którzy spełnią określone kryteria) na podstawie minimalizacji kosztów względem interferonu beta-1b i interferonu beta-1a.	2013
		Agencja na podstawie decyzji [198] odrzuciła proponowane przez wnioskodawcę zmiany, utrzymując stanowisko w zakresie sposobu refundacji z 2013 roku.	2016
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [201]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Plegridy® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2015/aktualizacja 2018
	Interferon beta-1a	Negatywna rekomendacja [200]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Rebif® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewną skuteczność leku.	2013
	Interferon beta-1b	Brak rekomendacji [83].	-
	Octan glatirameru	Negatywna rekomendacja [202]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Copaxone® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewny wpływ stosowania leku na niepełnosprawność.	2009
		Pozytywna rekomendacja [203] Agencja rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Glatect® w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, włączając pacjentów którzy doświadczyli pojedynczych zdarzeń demielinizacyjnych, a w obrazie MRI widoczne są zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego – leczenie w celu redukcji częstości zaostrzeń oraz zmniejszenia liczby i objętości aktywnych zmian w mózgu widocznych w obrazie MRI.	2017
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [204]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem beta-1b i octanem glatirameru lub u których taka terapia jest przeciwwskazana.	2013
	Teryflunomid	Negatywna rekomendacja [205] Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Aubagio® w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ze względu na zbyt wysoką cenę w porównaniu do komparatorów).	2014
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [206] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1a i octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	2018
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Extavia®) u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub w postaci wtórnie postępującej z występującymi rzutami.	

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Negatywna rekomendacja [206] Agencja nie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Betaferon) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	
	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [207] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych peginterferonu beta-1a w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	2020
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [208]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fumaranu dimetylu u dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego pod warunkiem, że nie mają oni wysoko aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci.	2014
	Teryflunomid	Pozytywna rekomendacja [209]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych teryflunomidu jako jedną z opcji leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (z wyłączeniem pacjentów w wysoce aktywnej lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego).	2014
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [85]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® w ramach NHS u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2014
	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [214]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® u ambulatoryjnych pacjentów z rzutowa postacią stwardnienia rozsianego.	2003
		Negatywna rekomendacja [215]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu w analizowanym wskazaniu.	2012
	Interferon beta-1b	Negatywna rekomendacja [216]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym wystarczająco ostrym, że dożylnie leczenie kortykosteroidami jest zasadne, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu braku danych w zakresie długotrwałego wpływu leczenia na przebieg choroby. Nie wykazano ekonomicznej korzyści.	2007
	Octan glatirameru	Pozytywna rekomendacja [210]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.	2015
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [211]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2014

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Teryflunomid	Pozytywna rekomendacja [212]. Agencja rekomenduje finansowanie teryflunomidu (Aubagio®) ze środków publicznych w ramach NHS jako alternatywną opcję terapeutyczną względem stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie przewiduje się stosowania teryflunomidu u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby.	2014
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [217]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Obecnie obowiązuje nadrzędna rekomendacja NICE (informacja z 24.09.2020)	2015
	Interferon beta-1a	Negatywna rekomendacja [223]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu (u pacjentów z pojedynczym zdarzeniem demielinizacyjnym z aktywnym procesem zapalnym). W 2018 roku Agencja przyjęła rekomendację NICE [206]	2012
		Brak rekomendacji [222]. Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego. Agencja przyjmuje rekomendację NICE [206]	2002
	Interferon beta-1b	Brak rekomendacji [86].	-
	Octan glatirameru	Brak rekomendacji [221]. Octan glatirameru (Copaxone®) wykluczony z oceny.	2015
	Fumaran dimetylu	Brak rekomendacji [86] Agencja nie przeprowadza oceny produktu Tecfidera®, agencja przyjmuje ocenę wydaną przez NICE.	2013
	Teryflunomid	Brak rekomendacji [219]. Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Aubagio®, Agencja przyjmie opinię NICE.	2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Peginterferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [250]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	Marzec 2021
		Pozytywna rekomendacja [244]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2015
	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [224]–[233], [249]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Avonex®, Rebif® w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2001 2002 2009 2010 2011 2012 2016 2017
	Interferon beta-1b	Pozytywna rekomendacja [234]–[239]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Betaferon®, Extavia® w leczeniu	2002 2006 2010 2014

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		pacjentów rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	
	Octan glatirameru	Pozytywna rekomendacja [240], [242]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W 2016 roku [243] komisja podtrzymała rejestrację i refundację octanu glatirameru (Copaxone®).	2002 2010 2011 2016
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [245]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W 2021 roku agencja podtrzymała decyzję refundacyjną	2014 2021
	Teryflunomid	Pozytywna rekomendacja [246]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (przy stopie zwrotu 65%). W 2016 roku komisja wydała opinię [247], w której akceptowała poprawki do programu proponowane przez wnioskodawcę, jednak nie spowodowały one zmian w decyzji refundacyjnej z 2014 roku. W 2019 roku [248] komisja podtrzymała pozytywną decyzję dotyczącą refundacji teryflunomidu (Aubagio®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2014 2016 2019
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [88].	-
	Interferon beta-1a		
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Fumaran dimetylu	Pozytywna rekomendacja [144]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Tecfidera® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2014, 2015, 2016
Teryflunomid	Pozytywna rekomendacja [253]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2014	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [89]	-
	Interferon beta-1a		
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Fumaran dimetylu		
	Teryflunomid		

NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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/WDU2021000074/O/D20210074.pdf>.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); <http://www.aotm.gov.pl/> (październik 2021).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (listopad 2021).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® SC i IV https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf (październik 2021)
- [6] Opis 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)” .
- [6a] Proponowany program lekowy dla natalizumabu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) natalizumabem podawanym podskórnie”.
- [7] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [8] Kantarci OH, Pirko I, Rodríguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95(1): 32–44.
- [9] Rice CM, Kemp K, Wilkins A. i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382: 1204–1213.
- [10] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 99–105.
- [11] Szafirka M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). *Przegląd Lekarski* 2013; 70(5): 328–334.
- [12] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases* 2014.
- [13] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10, tom I, wydanie 2008. World Health Organization 2009.
- [14] Palasik W. Stwardnienie rozsiane – nowe tendencje terapeutyczne. *Przewodnik Lekarza* 2007; (9): 41–45.
- [15] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012; 93(4): 627–631.
- [16] UMMC, University of Maryland Medical Center, <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/multiple-sclerosis> (lipiec 2021).
- [17] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11): M174–176.
- [18] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> (lipiec 2021).
- [19] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [20] Polman CH, Reingold SC, Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.
- [21] 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.
- [22] Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozlanego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005, 3: 209–217.
- [23] Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozlanym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 46–47.
- [24] Multiple Sclerosis Society, Diagnostyka – wstęp do stwardnienia rozlanego (SM). Wydanie drugie sierpień 2008. MSSociety 2008.
- [25] Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10): M146–151.
- [26] Zawada K, Szporak K, Kurczewska U. i wsp. Wybrane problemy leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce. *Farmacja Polska* 2013; 69(1): 69–76.
- [27] Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozlanego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51–58.
- [28] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego. *Oswoić SM. Pierwszy poradnik dla pacjentów chorych na stwardnienie rozlane*.
- [29] Ministerstwo Zdrowia. *NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008*.
- [30] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, SM w liczbach: http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (lipiec 2021).
- [31] Multiple Sclerosis Foundation, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS> (lipiec 2021).
- [32] Broła W, Fudala M, Flaga S. i wsp. O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozlane. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47(5): 484–492.
- [33] 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.
- [34] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/atlas-of-ms/atlas-of-ms-faqs/> (lipiec 2021).
- [35] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.
- [36] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozlanego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [37] Mirowska-Guzel D. Leczenie stwardnienia rozlanego o szybko postępującym przebiegu. *Terapia* 2012; 20(1): 52–56.
- [38] Kleniewska A, Lewańska M, Walusiak-Skorupa J. Dobre praktyki w opiece profilaktycznej: opieka profilaktyczna i problemy związane z aktywizacją zawodową osób niepełnosprawnych ze stwardnieniem rozlanym. *Med. Pr.* 2012; 63(6): 667–675.
- [39] Selmaj K. Stwardnienie rozlane. *Termedia, Poznań* 2006; 7–22, 61–198, 217–270.
- [40] Vargas D, Tylor W. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Investig Med.* 2017; 65:883–891.
- [41] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. Raport. Warszawa, 2021.
- [42] Bonek R, Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozlanego. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 116–125.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif 44®.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia®.
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [48] PTSR, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> (lipiec 2021).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [49] Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health technology assessment*. 2002;6:1-73.
- [50] Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2007;14:919-27.
- [51] ABN, Association of British Neurologists Revised (2009); Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis.
- [52] Cendrowski W. Stwardnienie rozsiane: ryzyko zachorowania i prewencja choroby. *Neurologia Praktyczna* 2015; 2(83): 6-11. W: <https://neurologia-praktyczna.pl/a3044/Stwardnienie-rozsiane--ryzyko-zachorowania-i-prewencja-choroby.html/> (lipiec 2021).
- [53] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41:685-91.
- [54] Siepmann TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2008; 255:910-6.
- [55] CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CADTH 2013; 1(2c).
- [56] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15:741-51.
- [57] AAN, American Academy of Neurology, Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–178.
- [58] MSF, Multiple Sclerosis Foundation, <https://msfocus.org/Get-Educated/Treatment-for-MS.aspx> (lipiec 2021).
- [59] NMSS, National Multiple Sclerosis Society. Expert Opinion Paper. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society – Treatment Recommendations for Physicians, 2008.
- [60] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, K-T Tsang B, Macdonell R. Multiple sclerosis – Diagnosis, management and prognosis. *RACGP* 2011 40(12):948–955.
- [61] Broadley S, Barnett M, Boggild M. i wsp. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand prospective Part 3 Treatment practicalities and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014; 21: 1857–1865.
- [62] Sorensen S. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27: 246–259.
- [63] Correale J, Abad P, Alvarenga R. i wsp. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *Journal of Neurological Sciences*. 2014; 339: 196–206.
- [64] DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014.
- [65] Kouzoupis AB, Paparrigopoulos T, Soldatos M, Papadimitriou GN. The family of the multiple sclerosis patient: a psychosocial perspective. *International Review of Psychiatry*. 2010; 22:83-9.
- [66] Browne C, Salmon N, Kehoe M. Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2015:1-9.
- [67] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68:144-9.
- [68] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska, Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2020; 54 (2): 161–168.
- [69] EMSP, European Multiple Sclerosis Platform; <http://www.emsp.org/about-ms/ms-treatments/> (lipiec 2021).
- [70] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [71] Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp. -strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [72] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [73] Stanowisko Rady Przejrzystości nr204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [74] Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1b), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [75] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) (kod EAN: 5909990619375) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.
- [76] Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
- [77] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (Kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy).
- [78] Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.
- [79] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.
- [80] Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.
- [81] AOTMiT Tysabri S.C. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7497-123-2021-zlc> (październik 2021)
- [82] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au> (październik 2021).
- [83] CADATH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (październik 2021).
- [84] NICE, National Institute for Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/> (październik 2021).
- [85] SMC, Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (październik 2021).
- [86] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (październik 2021).
- [87] HAS, Haute Autorité de Santé; <http://www.has-sante.fr> (październik 2021).
- [88] G-Ba, Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/> (październik 2021).
- [89] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; <http://www.sbu.se/sv/> (październik 2021).
- [90] RCP, Royal College of Physicians, Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. RCP 2004.
- [91] Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G. i wsp. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. European Journal of Neurology 2005; 12: 939–946.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [92] IEHP, Inland Empire Health Plan. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. November 2012.
- [93] The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of Illness of Multiple Sclerosis: Part II: Quality of Life. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:31-8.0020
- [94] Leray E, Yaouanq J, Le Page E i wsp. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133:1900-13.
- [95] Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8(2): 76–83.
- [96] Gałązka-Sobotka M [red]. Raport „Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego w Polsce” (Biała księga). Warszawa 2014.
- [97] Potemkowski A. Epidemiologiczne badania czasu trwania choroby i długości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Zdr. Publ.* 1999; 109(1): 5–11
- [98] Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH i wsp. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14:1191-8.
- [99] WHO, Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
- [100] Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Drozdowski W. i wsp. Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozsianego. Stanowisko Grupy Ekspertów Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014; 10(2): 71–82.
- [101] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(2):80-95.
- [102] Analiza Weryfikacyjna Agencji: Nr: AOTM-OT 4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
- [103] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) (kod EAN: 5909990071065) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [104] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [105] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline 186. October 2014.
- [106] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [107] Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga), Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
- [108] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. www.thelancet.com, published online November, 2016.
- [109] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 – program lekowy Leczenie stwardnienia rozsianego.
- [110] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012; 18:7-15.
- [111] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology.* 2012; 19:155-62.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [112] National Multiple Sclerosis Society. People with MS caught in Medicare "Donut Hole" finding critical relief under Affordable Care Act in their costs for prescription medications. 2011;2016(12/05/2016), <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/People-With-MS-Caught-in-Medicare-Donut-Hole%E2%80%9D-Find> (styczeń 2018 rok).
- [113] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Teruzzi C, Fattore G. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18:29-34.
- [114] Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Multiple Sclerosis International*. 2014. Article ID 262350.
- [115] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Plegridy.
- [116] Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy.
- [117] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie oceny leku Betaferon.
- [118] Rekomendacja nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon.
- [119] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru.
- [120] Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku fingolimod i natalizumab.
- [121] Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera.
- [122] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera.
- [123] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 30 maja 2016 r. w sprawie oceny leku Tysabri.
- [124] Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri.
- [125] Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków Gilenya (fingolimod) i Tysabri (natalizumab).
- [126] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie oceny leku Tysabri.
- [127] Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri.
- [128] Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2017 z 12 czerwca 2017 roku (fumaran dimetylu).
- [129] Opinia Rady Przejrzystości nr 154/2017 z 12 czerwca 2017 roku (peginterferon beta-1a).
- [130] Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2017 z 12 czerwca 2017 roku (teryflunomid).
- [131] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Aubagio. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/SRP/U_12_138_150413_stanowisko_50_Aubagio_teriflunomide_w_ref.pdf.
- [132] Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf.
- [133] PBAC, Natalizumab, Tysabri, Public Summary Document - November 2007.
- [134] CADTH, Common Drug Review, Tysabri, Natalizumab, April 2007.
- [135] CADTH, Common Drug Review, Tysabri, Natalizumab, October 2008 – February 2009.
- [136] NICE, Natalizumab for treating of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. TA127, 22 August 2007.
- [137] SMC, Tysabri, Natalizumab, May 2014.
- [138] SMC, Tysabri, Natalizumab, August 2007.
- [139] AWMSG, natalizumab (Tysabri), reference no. 215, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/215> (październik 2021).
- [140] AWMSG, natalizumab (Tysabri), reference no. 2225, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2225> (październik 2021).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [141] HAS, Transparency Committee Opinion, Tysabri (natalizumab), January 2007.
- [142] HAS, Transparency Committee Opinion, Tysabri (natalizumab), Fevrier 2012.
- [143] HAS, Transparency Committee Opinion, Tysabri (natalizumab), Juin 2017.
- [144] Fisher JS, Rudick RA, Cutter GR i wsp. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*, 1999, 5, 244-250.
- [145] Lamdhade S., Ashkanani A, Alroughani R. Prevalence of Anti-JC Virus Antibody in Multiple Sclerosis Patients in Kuwait. *ISRN Neurology*, 2014, Vol 2014.
- [146] Da Silva AM, Santos ME. JCV epidemiology in MS (JEMS) – Epidemiology of anti-JCV antibody prevalence in multiple sclerosis patients – Portuguese data. *Journal of the Neurological Science*, 2014, 337: 119-22.
- [147] Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*, Rzeszów 2015, 1, 55-62.
- [148] Broła W, Fudala M, Flaga S, i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualn Neurol* 2015, 15(2): 68-73.
- [149] Chitnis T, Krupp L, Yeh A, i wsp. Stwardnienie rozsiane u dzieci. *Neurologia po Dyplomie* 2011; 6 (5): 21-36.
- [150] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [151] Charles River Associates. Access to medicines for multiple sclerosis: Challenges and opportunities. CRA 2014.
- [152] Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F i wsp. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [153] Selmaj K, Kobelt , Berg J i wsp. New insight into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results from Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(25): 130-142.
- [154] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [155] Comi G, Radaelli M, Sorensen PS. Multiple sclerosis 2. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347-1356.
- [156] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf (październik 2021).
- [157] NICE; Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways. 2019: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-overview#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index> (październik 2021).
- [158] 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.
- [159] AAN Summery of Practice Guideline for Clinicians. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.
- [160] JustCoding Guide to the 2017 IND-10-CM Updates. HCPro 2016.
- [161] 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.
- [162] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2021: 1–14.
- [163] PBAC; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/natalizumab-psd-july-2019.pdf> (październik 2021).
- [164] G-BA; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf (październik 2021).
- [165] Król T, Mikita K, Rutkowska M, i wsp. Ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Med Rodz.* 2018; 21(2A):3-8.
- [166] Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym. *Neurologia I Neurochirurgia Polska.* 2006; 40(4):336–341.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [167] Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i wsp. 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. <https://core.ac.uk/reader/268476389>
- [168] Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, i wsp. 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.
- [169] 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.
- [170] Mills R, Young C, Nicholas R, i wsp. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(1):81–87.
- [171] 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.
- [172] Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozlanego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa. 2018.
- [173] Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozlanym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*. 2010; 2:213-220.
- [174] Snarska K, Karwowska M, Kapica-Topczewska K, i wsp. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Nursing Problems*. 2016; 23(3): 349-356.
- [175] 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.
- [176] 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 (październik 2021).
- [177] 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.
- [178] Broła W, Sobolowski P, Zak. M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 33: 33–38.
- [179] AOTMiT; AWA OT.4331.16.2020 Betaferon.
- [180] AOTMiT; AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab.
- [181] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (październik 2021).
- [182] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf (lipiec 2021).
- [183] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf (lipiec 2021).
- [184] Wawrzyniak S, Kozłowska D, Kułakowska A i wsp. Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2019; 53(2):131-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0010. Epub 2019 Mar 11.
- [185] Kappos L, Moeri D, Radue EW i wsp. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*. 1999 Mar 20; 353(9157):964-9.
- [186] PBAC, Glatiramer acetate, Copaxone, Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting.
- [187] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [188] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [189] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (sierpień 2021).
- [190] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021)

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [191] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021)
- [192] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, march 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [193] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2014 PBAC Meeting Public Summary Document <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf> (październik 2021).
- [194] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2013, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [195] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2016, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [196] PBAC, Aubagio, November 2012, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [197] PBAC, Aubagio, July 2013, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [198] PBAC, Aubagio, November 2016, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (październik 2021).
- [199] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/dimethyl-fumarate-psd-november-2019.pdf> (październik 2021).
- [200] CADTH, Common Drug Review, Rebif, Interferon beta-1a, July-August, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rebif_Aug-19-13.pdf (październik 2021).
- [201] CADTH, Common Drug Review, Plegridy, Pegylated interferon beta-1a, November-December, 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf (październik 2021).
- [202] CADTH, Common Drug Review, Copaxone, Glatiramer Acetate, September-November, 2009 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_comoplete_Copaxone_November-27-2009%20.pdf (październik 2021).
- [203] CADTH, Common Drug Review, Glatect, Glatiramer Acetate, July, 2016 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510_complete_Glatect-Jul-27-e.pdf (październik 2021).
- [204] CADTH, Common Drug Review, Tecfidera, Dimethyl fumarate, July-September, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf (październik 2021).
- [205] CADTH, Common Drug Review, Aubagio, Teriflunomide, June 2014 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf (październik 2021).
- [206] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA527] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/chapter/1-Recommendations> (październik 2021)
- [207] Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA624] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/chapter/1-Recommendations> (październik 2021).
- [208] NICE, Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. TA320, 27 August 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/chapter/1-Guidance> (październik 2021).
- [209] NICE, Teriflunomide for the treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. TA303, 22 January 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/chapter/1-Guidance> (październik 2021).
- [210] SMC, Copaxone, Glatiramer Acetate, December 2015 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glatiramer-acetate-copaxone-abbreviatedsubmission-110815/> (październik 2021).
- [211] SMC, Tecfidera, Dimethyl Fumarate, April 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dimethyl-fumarate-tecfidera-fullsubmission-88613/> (październik 2021).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [212] SMC, Teriflunomide, Aubagio, January 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriflunomide-aubagio-fullsubmission-94014/> (październik 2021).
- [213] SMC, Scottish Medicines Consortium, Plegridy®. SMC 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/peginterferon-beta-1a-plegridy-fullsubmission-101814/> (październik 2021).
- [214] SMC, Scottish Medicines Consortium, Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). SMC 2003 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-avonex-abbreviatedsubmission-5803/> (październik 2021).
- [215] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1a (Rebif®). SMC 2012 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-rebif-nonsubmission-82512/> (październik 2021).
- [216] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1b (Betaferon®). SMC 2007 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon_beta_1b_betaferon____345-07_.pdf (październik 2021).
- [217] AWMSG, Peginterferon beta-1a (Plegridy), reference no. 2013, <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-peginterferonbeta-1a-plegridy-2013/> (sierpień 2021). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/peginterferon-beta-1a-plegridy1/> (październik 2021)
- [218] AWMSG, Dimethyl fumarate (Tecfidera), reference no. 491, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dimethyl-fumarate-tecfidera/> (październik 2021).
- [219] AWMSG, teriflunomide (Aubagio); reference no. 565; <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/teriflunomide-aubagio/> (październik 2021).
- [220] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (październik 2021).
- [221] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/glatiramer-acetate-copaxone/> (październik 2021).
- [222] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/interferon-beta-1a-avonex/> (październik 2021).
- [223] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Interferon beta-1a (Rebif®). For the treatment of patients with a single demyelinating event with an active inflammatory process. May 2012 <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-interferon-beta-1a-rebif-1510/> (październik 2021).
- [224] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 10 octobre 2001. Rebif 22 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12 (październik 2021).
- [225] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 5 octobre 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679419/fr/avonex (październik 2021).
- [226] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 18 décembre 2002. AVONEX 30 µg (6 MUI) https://www.has-sante.fr/jcms/c_399738/fr/avonex (październik 2021).
- [227] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 6 mars 2002. REBIF 22 µg, REBIF 44 https://www.has-sante.fr/jcms/c_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12 (październik 2021).
- [228] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. REBIF 22 µg REBIF 44 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12 (październik 2021).
- [229] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 novembre 2009. REBIF 22 µg/0,5 ml, REBIF 44 µg/0,5 ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_883291/fr/rebif (październik 2021).
- [230] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010 , Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL https://www.has-sante.fr/jcms/c_971048/fr/avonex (październik 2021).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [231] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010, Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 30 December 2006 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). REBIF 22 µg/0.5 mL solution for injection; REBIF 44 µg/0.5 mL solution for injection https://www.has-sante.fr/jcms/c_970613/fr/rebif (październik 2021).
- [232] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 octobre 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1118591/fr/rebif (październik 2021).
- [233] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 juin 2012. REBIF 8,8 µg / 22 µg; REBIF 44 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_1277882/fr/rebif (październik 2021).
- [234] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans à compter du 9 août 1999 - (J.O. du 14 octobre 1999): BETAFERON 250 µg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant (październik 2021).
- [235] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 octobre 2006. BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI) https://www.has-sante.fr/jcms/c_455147/fr/betaferon (październik 2021).
- [236] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting on 09 August 2007 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), https://www.has-sante.fr/jcms/c_970607/fr/betaferon (październik 2021).
- [237] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. BETAFERON 250 microgrammes/ml, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1742487/fr/betaferon (październik 2021).
- [238] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 21 July 2010. EXTAVIA 250 microgram/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_971045/fr/extavia (październik 2021).
- [239] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2626675/fr/extavia (październik 2021).
- [240] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 20 novembre 2002. COPAXONE 20 mg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28 (październik 2021).
- [241] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009. COPAXONE 20 mg/mL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone_ct_5615.pdf (październik 2021).
- [242] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 6 April 2011. COPAXONE 20 mg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_970611/fr/copaxone (październik 2021).
- [243] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 22 juin 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658573/fr/copaxone https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf (październik 2021).
- [244] HAS, Transparency Committee Opinion, Plegridy (peginterferon beta-1a), April 2015 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques (październik 2021).
- [245] HAS, Transparency Committee Opinion, Tecfidera (dimethyl fumarate), May 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques (październik 2021).
- [246] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 March 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur (październik 2021).
- [247] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 octobre 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722045/fr/aubagio (październik 2021).
- [248] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 2 OCTOBRE 2019 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117100/fr/aubagio (październik 2021).

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



- [249] HAS, Transparency Committee Opinion, Rebif (interferon beta-1a), 11 Janvier 2017 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742053/fr/rebif (październik 2021).
- [250] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243409/fr/plegridy (październik 2021).
- [251] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19092_TECFIDERA_PIS_RCP_AvisDef_CT19092.pdf (październik 2021).
- [252] G-Ba Tecfidera, Dimethylfumarat, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse> (październik 2021).
- [253] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/beschluesse> (październik 2021).
- [254] <https://docplayer.pl/5592104-Epidemiologia-stwardnienia-rozsianego.html> (październik 2021).
- [255] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 134, doi: 10.1186/s12883-016-0662-8, <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0662-8.pdf> (październik 2021).
- [256] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 21: 51–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455075/> (październik 2021).

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego B.46 dla natalizumabu (w formie przeznaczonej do infuzji dożylnych) [6] z proponowanymi kryteriami włączenia dla natalizumabu w formie przeznaczonej do wstrzyknięcia podskórnego [6] (pogrubioną czcionką oznaczono różnice pomiędzy ww. kryteriami).....	13
Tabela 2. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13]......	15
Tabela 3. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [80], [99]..	19
Tabela 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30]......	22
Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie według ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 –2016 (z podziałem na lata i w zależności od płci) [156]......	23
Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 w latach 2017-2019 [179]......	23
Tabela 7. Kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego [7], [20]......	26
Tabela 8. Zaktualizowane w 2017 roku kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego po wystąpieniu ataku klinicznego [152]......	27
Tabela 9. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39]......	31
Tabela 10. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [29].	32
Tabela 11. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [7], [17].	35
Tabela 12. Kliniczne prezentacje stwardnienia rozsianego [49]......	36
Tabela 13. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenia społeczne [172].	41
Tabela 14. Charakterystyka demograficzna pacjentów biorących udział w ankietowym badaniu [153]......	42
Tabela 15. Całkowite średnie roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (w PLN, w 2015 roku) [153]......	43
Tabela 16. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [172]......	44
Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (lipiec 2021)......	53
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (październik 2021 roku)......	75
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (październik 2021 roku).	82
Tabela 20. Interwencje alternatywne wybrane na komparatory dla natalizumabu, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu RRMS (październik 2021 roku).	84
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab) [5]......	102
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [43] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [45].	114
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (ocatan glatirameru) [47] oraz Tecfidera® (fumarany dimetylu) [182].	122
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [183] oraz Aubagio® (teryflunomid) [46].	131

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI® i KOMPparatorów

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab) [5].

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, 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. 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 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 śródmiąższowej 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.</p> <p>Na podstawie związków PK/wiązania z integryną $\alpha 4\beta 1$ ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną $\alpha 4\beta 1$ wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną $\alpha 4\beta 1$ po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnie lub dożylnie.</p>
Postać farmaceutyczna	Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce
Wskazania do stosowania	Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<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 (ang. disease modifying therapy, DMT) lub • Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.
Dawkowanie	<p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji dożylniej) po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważyć 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 (JCV).</p> <p style="text-align: center;"><u>Ponowne podanie</u></p> <p>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 style="text-align: center;"><u>Populacje specjalne</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p style="text-align: center;"><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</i></p> <p>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 style="text-align: center;"><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.</p>
Sposób podawania	<p style="text-align: center;">Wstrzyknięcie podskórne podawane przez fachowy personel medyczny.</p> <p>Należy podać dwie ampułko-strzykawki we wstrzyknięciu (łączna dawka 300 mg), jedną po drugiej bez większego odstępu czasu między wstrzyknięciami. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym.</p> <p>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</p>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>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-godzinną obserwację 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	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <ul style="list-style-type: none"> • Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). • Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią). <ul style="list-style-type: none"> • 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 wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</u></p> <p>Stosowanie tego produktu leczniczego 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. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. granule cell neuronopathy, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy). 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 tym produktem leczniczym. - stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym. <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 tym produktem leczniczym ponad 2 lata oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe.</p> <p>U pacjentów leczonych natalizumabem 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>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami produktu natalizumabu (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 nieznanym. 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 (Informacje dla lekarza).</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 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. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylnie podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV 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). 27 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badań na obecność przeciwciał, patrz; Informacje dla lekarza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przesiewowe badania MRI w kierunku PML</u></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 style="text-align: center;">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 (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza). Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>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. 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 lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). 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 mózdkowy). 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. 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. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza</p> <p><u>PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej)</u></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 (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).</p> <p><u>Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne</u></p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.

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.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, 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.

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 29 oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinię się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

Wskazówki edukacyjne

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 nieprzerwywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

Nadwrażliwość

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 podaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić 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

Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

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.

W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej 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.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania 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. neutropenia ani limfopenia.

W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.

Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.

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.

Immunogenność

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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>przetrwających przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości. 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;"><u>Oddziaływania na wątrobę</u></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;"><u>Przerywanie leczenia</u></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> <p style="text-align: center;"><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p style="text-align: center;">Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>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	<u>Kobiety w wieku rozrodczym</u>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>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 style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p style="text-align: center;">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>Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki małopłytkowości u niemowląt matek przyjmujących natalizumab w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży. Ten lek może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, należy rozważyć przerwanie stosowania natalizumabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>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.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Produkt Tysabri wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy.</p>
Działania niepożądane	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnym 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 podskórnym 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 dożylniej) 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>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej 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 style="text-align: center;"><u>Opis wybranych działań niepożądanych</u></p> <p style="text-align: center;"><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 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 style="text-align: center;"><u>Immunogenność</u></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, przetrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnym. 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 leкови (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> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenia, w tym postępująca wielooogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne</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 przypadek biegunki spowodowanej <i>Cryptosporidium</i>. W innych badaniach klinicznych</p>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

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.

W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) 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.

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.

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.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.

Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.

Nowotwory złośliwe

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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>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/m³) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></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 style="text-align: center;"><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></p> <p>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 style="text-align: center;"><u>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania</u></p> <p style="text-align: center;">Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.</p> <p style="text-align: center;">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>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/346/002
Procedura rejestracyjna	Centralna

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 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.

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [43] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [45].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: interferony Kod ATC: L03 AB07	Grupa farmakoterapeutyczna: cytokiny, Interferony Kod ATC: L03 AB 08
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Roztwór do wstrzykiwań, klarowny i bezbarwny roztwór. Każda ampułko-strzykawka (lub wstrzykiwacz półautomatyczny wypełniony do jednorotnego użytku) o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a. Stężenie wynosi 30 mikrogramów na 0,5 ml. 30 mikrogramów produktu AVONEX® zawiera 6 milionów j.m. (jednostek międzynarodowych) aktywności przeciwwirusowej według Międzynarodowego Standardu dla Interferonu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie jest znana aktywność według innych standardów.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej. Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu. Betaferon® zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w 1 fiolece. * wytwarzany techniką inżynierii genetycznej przez szczep Escherichia coli.
Mechanizm działania	Produkt AVONEX® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzone stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem AVONEX®. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu AVONEX®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu AVONEX® w SM odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM nie została do końca ustalona.	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednójądrowych krwi. Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon® na układ sercowonaczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.
Wskazania do stosowania	<p>Produkt AVONEX® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SM) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów. • pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego. <p>Produkt AVONEX® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM.</p>	<p>Betaferon® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; - pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; - pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli:</u> W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.</p> <p>Dostosowywanie dawki: Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem AVONEX® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią</p>	<p>Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli:</u> Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymującej produkt Betaferon® w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]															
	<p>skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutilizowany wraz z pozostałym w strzykawce produktem AVONEX®. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu AVONEX®. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AVONEX® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX® u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych. Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna, niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymagania w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.</p>	<p>dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. W celu stopniowego ustalania dawki w okresie rozpoczynania leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami.</p> <p>Schemat zwiększania dawki*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1., 3., 5.</td> <td>62,5 mikrogramów</td> <td>0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>7., 9., 11.</td> <td>125 mikrogramów</td> <td>0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>13., 15., 17.</td> <td>187,5 mikrogramów</td> <td>0,75 ml</td> </tr> <tr> <td>19., 21., 23. i następne</td> <td>250 mikrogramów</td> <td>1,0 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.</p> <p>Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon® dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon®.</p>	Dzień leczenia	Dawka	Objętość	1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml	7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml	13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml	19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml
Dzień leczenia	Dawka	Objętość															
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml															
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml															
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml															
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml															

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
Sposób podawania	Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.	Do wstrzyknięcia podskórnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w ChPL.
Przeciwwskazania	Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi	- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi. - Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Produkt AVONEX® należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi objawów depresji i (lub) myśli samobójczych.</p> <p>Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem AVONEX®. Produkt AVONEX® należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z napadami drgawkowymi w przeszłości, pacjentom, którym podaje się leki przeciwpadaczkowe zwłaszcza jeśli, padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć przeprowadzanie częstych kontroli lekarskich podając produkt AVONEX® pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku.</p>	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> W czasie stosowania produktu Betaferon® rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u> Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon® powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon® i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę opornej na leczenie. Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
	<p>Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>, TMA): podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne) występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA konieczne jest bezwzględne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu AVONEX®.</p> <p>Zespół nerczycowy: podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczki (ang. <i>collapsing FSGS</i>), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem AVONEX®.</p> <p>Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności innych produktów leczniczych uszkadzających wątrobę. Nie określono addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu). Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę. Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica</p>	<p>przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).</p> <p>Badania laboratoryjne Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych. Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, AIAT i γ-GT). Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon®. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon® rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu). Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu Betaferon® w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
	<p>piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia produktem AVONEX®.</p> <p>Objawy grypopodobne związane z leczeniem produktem AVONEX® mogą pogorszyć stan zdrowia pacjentów z chorobami serca.</p> <p>Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych. Podczas leczenia produktem AVONEX® oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze SM, zalecane jest również wykonanie pełnego obrazu białokrwinkowego krwi obwodowej, liczby płytek i badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać wzmożonej kontroli pełnej krwi obwodowej z różnicowym rozpoznaniem płytek krwi. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX®. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają in vitro aktywność interferonu beta-1a. Przeciwciała neutralizujące są związane ze zmniejszeniem in vivo biologicznego działania produktu AVONEX® i mogą być związane z obniżeniem skuteczności klinicznej. Ocenia się, że częstość wytwarzania przeciwciał neutralizujących osiąga stały poziom po 12 miesiącach leczenia. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX® do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące. Stosowanie różnych metod oznaczania w surowicy przeciwciał neutralizujących interferony ogranicza możliwość porównania antygenowości różnych produktów.</p>	<p><u>Zespół nerczycowy</u> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włócnickowych (ang. <i>collapsing FSGS</i>), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Betaferon®.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u> Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon®. Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu Betaferon na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca. Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu Betaferon® zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> - TMA) i niedokrwistość hemolityczna (ang. <i>haemolytic anaemia</i> - HA) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> - TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (ang. <i>hemolytic-uremic syndrome</i> - HUS). Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		<p>badania poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. Ponadto, podczas stosowania produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (HA) niezwiązanej z mikroangiopatią zakrzepową, w tym immunologiczną HA. Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i śmiertelne. Przypadki TMA i (lub) HA notowano w różnych punktach czasowych podczas leczenia i mogą one wystąpić od kilku tygodni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta. W razie rozpoznania TMA i (lub) HA i kiedy podejrzewa się związek z produktem Betaferon®, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w przypadku TMA rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Betaferon®.</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu Betaferon® i podjąć odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon®, obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon®. Jeżeli powstaną zmiany wielogniskowe, Betaferon® należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon®, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon®. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku, - zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu. <p>Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych. Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		<p><u>Immunogenność</u> Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi Betaferon. W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał. W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem Betaferon; w tej grupie u 60% (53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. <i>clinically definite multiple sclerosis</i>-CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej. W badaniach w warunkach in vitro wykazano, że Betaferon reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach in vivo i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem Betaferon®. Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta niż tylko na podstawie aktywności neutralizacyjnej.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. P rins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010 EU/1/95/003/011 EU/1/95/003/012
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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.	Wymagania do przedłożenia PSURs 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 i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	Nie dotyczy.	Plan zarządzania ryzykiem (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. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) [47] oraz Tecfidera® (fumarany dimetylu) [182].

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące Kod ATC: L03AX13	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące Kod ATC: L04AX07
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L.</p> <p>1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.</p> <p>* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 - 9000 daltonów. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.</p>	<p>Kapsułka dojelitowa, twarda <u>Tecfidera® 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p> <p><u>Tecfidera® 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p>
Mechanizm działania	Mechanizm dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsiałym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.	Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsiałym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (<i>erythroid derived 2</i>) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).
Wskazania do stosowania	Produkt Copaxone® jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>) (ważne informacje na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona przedstawiono w ChPL). Produkt Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.	Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego przedstawiono w ChPL)
Dawkowanie	Leczenie produktem Copaxone® powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dawkowanie Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
	<p>Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat przyjmującej codziennie lek Copaxone® 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone® u dzieci w wieku poniżej 12 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone® nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p>	<p>dobę. Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.</p> <p>Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera® należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera® stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera® u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono ChPL, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera® nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
Sposób podawania	<p>Copaxone® jest podawany podskórnie. Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda. Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za</p>	<p>Podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
	<p>pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Copaxone® i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.</p>	
Przeciwwskazania	<p>Produkt Copaxone® jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Podejrzenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Produkt Copaxone® należy podawać jedynie podskórnym. Produktu Copaxone® nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone® u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem Copaxone® i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zadecyduje o tym lekarz. Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Copaxone® pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia. W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Copaxone®.</p> <p>W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone®, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone®.</p> <p>Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu Copaxone. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u zwierząt lub u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć. Po wprowadzeniu produktu</p>	<p><u>Badania krwi/analizy laboratoryjne</u> W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3-krotnie przekroczone górna granica normy - GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2-krotnie przekroczone GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AIAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów leczonych produktem Tecfidera® może wystąpić limfopenia. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera® musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów okaże się poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Leczenia produktem leczniczym Tecfidera® nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów $< 0,5 \times 10^9/l$).</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
	<p>Copaxone® do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem Copaxone®. Zgłaszane w tych przypadkach czynniki towarzyszące obejmowały nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania Copaxone®.</p>	<p>pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią, (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tecfidera ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML. • U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ oraz $<0,8 \times 10^9/l$ które utrzymuje się przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem produktem Tecfidera. • U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej). <p>Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy kontynuować lub ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Tecfidera, czy też nie, na podstawie oceny klinicznej.</p> <p><u>Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</u> Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera® powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) U pacjentów leczonych produktem Tecfidera zgłaszano przypadki PML. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią. Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
		<p>- czas trwania terapii produktem leczniczym Tecfidera®; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana,</p> <p>- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej oraz</p> <p>- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne.</p> <p>Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Tecfidera® oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezdolność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy. PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anti-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV. Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania produktu leczniczego Tecfidera®. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera® w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem Tecfidera®. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Przypadki PML zdarzały się u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią. Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania produktu leczniczego</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
		<p>Tecfidera® wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnym. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt Tecfidera®, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera® oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Ciężka czynna choroba układu pokarmowego</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Nagłe zaczerwienienie skóry</u> Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera®. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry.</p> <p><u>Reakcje anafilaktyczne</u> Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
		<p>lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Tecfidera® i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia.</p> <p><u>Zakażenia</u> W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne produktu Tecfidera®, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera®, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt Tecfidera® należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera® u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $< 0,8 \times 10^9 / l$ lub $< 0,5 \times 10^9 / l$. Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML.</p> <p><u>Zakażenia półpaścem</u> Stosowanie produktu Tecfidera® wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów przyjmujących produkt Tecfidera® należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Tecfidera® do czasu ustąpienia zakażenia. Rozpoczęcie leczenia produktem Tecfidera® należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zacerwienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.</p> <p><u>Zespół Fanconiego</u> Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
		jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmiażdżeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Niemcy	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12562	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
Procedura rejestracyjna	NAR (narodowa)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	-	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	-	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 i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	-	Plan zarządzania ryzykiem (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. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • 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

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [182]
		bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [183] oraz Aubagio® (teryflunomid) [46].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony Kod ATC: L03AB13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA31
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.</p> <p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania domięśniowego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (do podawania podskórnego)</p>	<p>Tabletka powlekana (tabletki).</p> <p>Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.</p> <p>Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 72 mg laktozy jednowodnej oraz 0,3 mg sodu.</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p>Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 94® mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 125® mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.</p> <p>*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej.</p>	
Mechanizm działania	<p>Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których peginterferon beta-1a może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie up-regulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „down -regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania peginterferonu beta-1a w stwardnieniu rozsianym (SM) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tylko częściowo poznana</p>	<p>Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i>, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego</p>	<p>Produkt leczniczy AUBAGIO® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>) o przebiegu rzutowo-ustępującym. (ważne informacje dotyczące populacji, dla której została określona skuteczność leku przedstawiono w ChPL).</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]																
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Produkt Plegridy® można podawać podskórnie za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub ampułko-strzykawki albo domięśniowo przy użyciu ampułko-strzykawki. Wykazano, że podawany podskórnie peginterferon beta-1a jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla peginterferon beta-1a wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności peginterferon beta-1a stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami).</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u> Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia podskórnego lub domięśniowego od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Droga podskórna</u> Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy)</p> <p>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi podskórnej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość (w mikrogramach)</th> <th>Kolor etykiety na ampułko-strzykawce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>pomarańczowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>niebieski</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>niebieski</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p> <p><u>Droga domięśniowa</u> Zestaw do podania dawki zawiera pełną dawkę 125 mikrogramów w jednej ampułko-strzykawce. Zaciski do dostosowywania dawki produktu Plegridy® są przeznaczone do stosowania z ampułkostrzykawkami i służą do ograniczania podawanej dawki do 63 mikrogramów (pierwsza dawka</p>	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce	Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy	Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	niebieski	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy AUBAGIO® powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dane nie są dostępne.</p>
	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce														
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy															
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski															
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	niebieski															

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]																
	<p>wynosząca 1/2 pełnej dawki, żółty zacisk) oraz 94 mikrogramów (druga dawka wynosząca 3/4 pełnej dawki, fioletowy zacisk) odpowiednio w dniu 0 i w dniu 14. Każdy zacisk do dostosowywania dawki produktu Plegridy® należy użyć raz, a następnie wyrzucić wraz z resztą produktu leczniczego. Od dnia 28. leczenia pacjenci powinni stosować pełną dawkę (bez używania zacisku) wynoszącą 125 mikrogramów (podawanie dawki co 14 dni).</p> <p>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi domięśniowej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość (w mikrogramach)</th> <th>Zacisk do stosowania dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>Żółty</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>Fioletowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>Zaciski nie są wymagane</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p> <p>Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową ani odwrotnie. Ponieważ wykazano biorównoważność tych dwóch dróg podania, nie przewiduje się potrzeby dostosowywania dawki w przypadku zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową lub odwrotnie.</p> <p>W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem. - Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek peginterferonu beta-1a w odstępie krótszym niż 7 dni. <p>Populacje specjalne</p>	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki	Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty	Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane	
Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki															
Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty															
Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy															
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane															

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Bezpieczeństwo i skuteczność peginterferonu beta-1a u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano stosowania peginterferonu beta-1a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.</p>	
Sposób podawania	<p>Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzyknięć domięśniowych przy użyciu ampułko-strzykawek, odpowiednio do drogi podawania. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych co dwa tygodnie. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo. Wstrzyknięcia domięśniowe zwykle wykonuje się w udo. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do podawania podskórnego ma dołączoną igłę. Ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do stosowania domięśniowego jest dostarczana w postaci ampułko-strzykawki z oddzielną igłą do podawania domięśniowego. Ampułko-strzykawki do podawania domięśniowego i podskórnego oraz wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione do podawania podskórnego przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.</p> <p><u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u> Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (do 25°C) przez około 30 minut. Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu leczniczego. Nie należy używać ampułko-strzykawki z produktem Plegridy®, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny. Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy®, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy® nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub</p>	<p>Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy AUBAGIO® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze 	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). - Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. <ul style="list-style-type: none"> - Kobiety karmiące piersią. - Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). - Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością. <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. - Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów. <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Uszkodzenie wątroby</u> Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia peginterferonem beta-1a występowało zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.</p> <p><u>Depresja</u> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia peginterferonem beta-1a.</p>	<p>Monitorowanie</p> <p><u>Przed rozpoczęciem leczenia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie tętnicze krwi; • aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT); • morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi. <p><u>Podczas leczenia</u></p> <p>Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie tętnicze krwi - sprawdzać okresowo, • aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT) o aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać każdorazowo co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie każdorazowo co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Reakcje nadwrażliwości</u> Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym peginterferonem beta-1a. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać leczenie peginterferonem beta-1a i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia peginterferonem beta-1a.</p> <p><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</u> Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego peginterferonem beta-1a w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu peginterferonu-beta-1a. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian.</p> <p><u>Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej</u> U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p><u>Zespół nerczycowy (efekt klasy)</u> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczokowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim</p>	<p>AIAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia. <p><u>Procedura przyspieszonej eliminacji</u> Teryflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teryflunomidu.</p> <p><u>Wpływ na wątrobę</u> U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6. miesięcy leczenia. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli podejrzewa się uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby i (lub) którzy spożywają znaczne ilości alkoholu, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich ściśle monitorować w celu wykrycia objawów choroby wątroby.</p> <p><u>Hipoproteinemia</u> Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinią.</p> <p><u>Ciężnienie tętnicze krwi</u> Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ciężnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia.</p> <p><u>Zakażenia</u> U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p>ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania peginterferonu beta-1a.</p> <p><u>Ciężka niewydolność nerek</u> Należy zachować ostrożność podając peginterferon beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>Thrombotic microangiopathy</i> TMA) (efekt klasy) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej płamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezwzględne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie peginterferonu beta-1a.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</u> Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii peginterferonem beta-1a, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowo powtarzanie tych badań. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek. Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.</p>	<p>z immunomodulacyjnym działaniem teryflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO®, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestryraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy AUBAGIO® należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym AUBAGIO® aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.</p> <p><u>Reakcje ze strony układu oddechowego</u> Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial lung disease, ILD</i>) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu. Występowanie ILD oraz zaostrzenie występującej wcześniej ILD zgłaszano podczas stosowania leflunomidu, związku macierzystego dla teryflunomidu. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem. ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny. ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku.</p> <p><u>Zaburzenia hematologiczne</u> Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej (patrz punkt 4.8). Ze względu na bezpieczeństwo, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Napady drgawkowe</u> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.</p> <p><u>Choroba serca</u> U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej peginterferon beta-1a (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt peginterferon beta-1a w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemierność, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.</p> <p><u>Immunogenność</u> Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw peginterferonowi beta-1a. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych podawanym podskórnie peginterferonem beta-1a przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności. U trzech procent pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) ani na progresję niepełnosprawności).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> W wypadku podawania peginterferonu beta-1a pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.</p>	<p>Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem leczniczym AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.</p> <p><u>Reakcje skórne</u> Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) zgłaszano również bardzo rzadko przypadki polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). W przypadku wystąpienia wrzodzącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Lyella), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu. W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Można rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad chorobowy.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u> Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.</p> <p><u>Szczepienie</u> W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reakspozycja) w trakcie leczenia produktem leczniczym</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Zawartość sodu</u> Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”</p>	<p>AUBAGIO były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.</p> <p><u>Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne</u> Ze względu na to, że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu SM nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone</p> <p><u>Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO® lub leczenia produktem AUBAGIO® na inną terapię</u> Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO® zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO®. W związku z okresem półtrwania fingolimodu, do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z SM mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2z}) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt leczniczy</p>

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
		<p>AUBAGIO®. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.</p> <p><u>Laktoza</u> Produkt leczniczy AUBAGIO® zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><u>Sód</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p><u>Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych</u> Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Sanofi-Aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/934/001 EU/1/14/934/002 EU/1/14/934/003 EU/1/14/934/004 EU/1/14/934/005 EU/1/14/934/006 EU/1/14/934/007 EU/1/14/934/008	EU/1/13/838/001 EU/1/13/838/002 EU/1/13/838/003 EU/1/13/838/004 EU/1/13/838/005
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 marca 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [183]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	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.	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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (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. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>Plan zarządzania ryzykiem (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. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie. <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien uzgodnić program edukacyjny z właściwymi władzami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i uzgodnieniu z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy AUBAGIO znajduje się w obrocie, zarówno w chwili wprowadzenia na rynek jak później, wszyscy lekarze, którzy będą wykorzystywać produkt leczniczy AUBAGIO w swojej praktyce otrzymają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) <ul style="list-style-type: none"> • Materiały edukacyjne dla lekarzy • Karty edukacyjne dla pacjentów.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTTCZYNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	14.10.2021

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
<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.; rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenez	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<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 odciążenia 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. 2.5.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.3.
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 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<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. 2.7.1.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.,
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<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>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>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. 2.3.2.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1. rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<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>	Nie dotyczy
<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>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2. rozdz. 2.7.2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania</i>	Tak, rozdz. 9.1.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza problemu decyzyjnego.



<i>technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestryjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<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. 2.8. (wytyczne praktyki klinicznej).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Zgodnie z programem lekowym
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Jw.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
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..
<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.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<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.
<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.
<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.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
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.