



# FINGOLIMOD W LECZENIU II LINII POSTACI RZUTOWO-REMISYJNEJ STWARDNIENIA ROZSIANEGO U DOROSŁYCH

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Wersja 2.3

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/05  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**

[Redacted names of authors]

Warszawa, 13 kwiecień 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
██████████ ██████████ ██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koordynator prac nad raportem</li><li>• Opracowanie koncepcji analizy</li><li>• Opis problemu zdrowotnego</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie koncepcji analizy</li><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia; opis problemu zdrowotnego</li><li>• Opracowanie proponowanych kierunków analiz</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie koncepcji analizy</li><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia; opis problemu zdrowotnego</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opis wytycznych oraz standardów leczenia</li></ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"><li>• Charakterystyka komparatorów</li></ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez ██████████

██████████

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>6</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Metodyka analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny</b> .....	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja .....	12
3.3. Klasyfikacja .....	12
3.4. Epidemiologia .....	13
3.5. Etiologia i patogenezą .....	15
3.6. Czynniki ryzyka .....	16
3.7. Objawy kliniczne .....	17
3.8. Skale oceny nasilenia objawów choroby .....	18
3.9. Rozpoznanie .....	22
3.9.1. Kryteria rozpoznania .....	24
3.10. Historia naturalna choroby .....	26
3.10.1. Rzutowo-remisyjna postać SM (RRSM – ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ) .....	28
3.11. Rokowanie .....	28
3.12. Leczenie .....	29
3.13. Charakterystyka Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozсіяnego .....	29
3.14. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe .....	33
3.14.1. Wytyczne .....	33
3.14.2. Rekomendacje .....	36

3.15. Wytyczne i rekomendacje polskie.....	44
3.15.1. Wytyczne.....	44
3.15.2. Rekomendacje.....	46
3.15.3. Aktualna praktyka kliniczna.....	48
<b>4. Interwencja.....</b>	<b>49</b>
4.1. Fingolimod.....	49
4.1.1. Działanie leku.....	49
4.1.2. Wskazania.....	50
4.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	50
4.1.4. Działania niepożądane.....	51
<b>5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów.....</b>	<b>52</b>
5.1. Natalizumab.....	55
5.1.1. Działanie leku.....	55
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	56
5.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	57
5.1.4. Działania niepożądane.....	57
5.2. Octan glatirameru.....	59
5.2.1. Działanie leku.....	59
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	60
5.2.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	60
5.2.4. Działania niepożądane.....	60
5.3. Interferon beta-1a.....	63
5.3.1. Działanie leku.....	64
5.3.2. Zarejestrowane wskazanie.....	64
5.3.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu.....	65
5.3.4. Działania niepożądane.....	66

---

5.4.	Interferon beta-1b .....	71
5.4.1.	Działanie leku .....	72
5.4.2.	Zarejestrowane wskazanie .....	72
5.4.3.	Dawkowanie i przyjmowanie preparatu .....	73
5.4.4.	Działania niepożądane .....	73
<b>6.</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>75</b>
<b>7.</b>	<b>Status finansowania .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz .....</b>	<b>77</b>
8.1.	Analiza kliniczna .....	77
8.2.	Analiza ekonomiczna .....	79
8.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	80
<b>Spis tabel.....</b>		<b>81</b>
<b>Bibliografia.....</b>		<b>83</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
ABN	ang. <i>The Association of British Neurologists</i> – Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CIS	ang. <i>Clinical Isolated Syndrome</i> – zespół objawów izolowanych klinicznie
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EGS	ang. <i>EDMUS Grading Scale</i> – skala służąca do szacowania możliwości ruchowych chorych ze stwardnieniem rozszianym
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
FINGO	fingolimod
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – antygen zgodności tkankowej
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Zaburzeń
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IgG	immunoglobulina G
MIU	milion jednostek międzynarodowych
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS QOL	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozszianym

Skrót	Objaśnienie
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozlanego
NAT	natalizumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustna droga podania leku
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPSM	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
PRSM	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująca postać stwardnienia rozlanego
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego
PZH	Państwowy Zakład Higieny
PZNW	pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane z grupą kontrolną
RRSM	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórna droga podania leku
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozlane
SPSM	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
TPZ	Terapeutyczny program zdrowotny
UC	układ czynnościowy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPW	wzrokowe potencjały wywołane

## Streszczenie

### CEL

Celem niniejszego opracowania jest analiza problemu decyzyjnego odnoszącego się do rozpoczęcia finansowania leczenia fingolimodem chorych ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM). Dodatkowo jest ono podstawą do wykonania analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, które mają odpowiadać na stawiane przez płatnika pytania w związku z koniecznością podjęcia decyzji refundacyjnej.

### METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zakres danych zebranych z wielu różnych źródeł. Były to między innymi: elektroniczne bazy informacji medycznej, zasoby Internetu, literatura fachowa, wytyczne postępowania oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego*.

### WYNIKI

Populację docelową stanowią leczeni wcześniej preparatami immunomodulującymi dorośli chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Przebieg choroby jest zróżnicowany i w dużej mierze zależy od umiejscowienia ognisk demielinizacji. Jej przyczyn upatruje się między innymi w czynnikach genetycznych oraz środowiskowych, niemniej etiologia choroby nie jest do końca poznana. Szacuje się, że na stwardnienie rozsiane cierpi w Polsce około 60 tys. osób. Zachorowalność na SM w Polsce wynosi ok. 150 na 100 tys. osób.

Na podstawie danych zawartych w wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego oraz innych zgromadzonych informacji określono, że aktualną praktykę kliniczną leczenia stwardnienia rozsianego stanowią terapie interferonami beta (w I linii leczenia), a u chorych, u których nie powiodła się terapia interferonem stosuje się octan glatirameru. Ponadto możliwe jest, że w najbliższej przyszłości również natalizumab będzie stosowany w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego*, również w II linii leczenia. Jako komparatory wybrano zatem octan glatirameru



i natalizumab. Dodatkowo, mimo uwzględnienia w TPZ zastosowania interferonu beta jako I linii leczenia SM, w związku z tym, że jest standardową terapią w leczeniu RRSM interwencja ta będzie rozpatrywana w niniejszym raporcie jako komparator. Takie postępowanie pozwoli na ocenę, czy stosowanie fingolimodu w II linii leczenia jest bardziej skuteczne niż kontynuowanie leczenia interferonem beta pomimo niepowodzenia takiego leczenia w I linii.

Ocenianymi efektami zdrowotnymi będą istotne klinicznie punkty końcowe, mające największe znaczenie w ocenie wyników terapii stwardnienia rozsianego. Będą to między innymi punkty końcowe oceniające częstość występowania rzutów (przede wszystkim ocena wskaźnika rocznej częstości rzutów), progresję choroby i postęp niepełnosprawności, zmiany w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, utrata chorych z badania, zgony oraz działania niepożądane.

Na podstawie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonana zostanie analiza ekonomiczna. Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależy będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy fingolimodem i wskazanymi komparatorami, kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności (kosztów-użyteczności w przypadku wykazania różnic w jakości życia). Jeżeli na podstawie wiarygodnych dowodów naukowych wykazany zostanie brak różnic pomiędzy ocenianymi technologiami medycznymi, w analizie zastosowana zostanie technika analityczna minimalizacji kosztów. Ponadto zostaną zestawione koszty i konsekwencje zdrowotne.

Ważnym elementem raportu jest także analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Populację braną pod uwagę w tej analizie powinni stanowić wszyscy uprzednio leczeni dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM). Konieczna będzie kalkulacja wielkości tej populacji, którą można wykonać na podstawie danych sprzedażowych octanu glatirameru (jedynego leku stosowanego w II linii leczenia SM finansowanego ze środków płatnika). W analizie wpływu na budżet przedstawione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” (w którym fingolimod nie jest finansowany ze środków publicznych) oraz „nowy” (w którym

fingolimod zostaje objęty refundacją). W zależności od założeń przyjętych dla tych scenariuszy przedstawiony zostanie wpływ na budżet płatnika decyzji o rozpoczęciu finansowania fingolimodu.

## 1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie oceny technologii medycznej jest określenie zasadności rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych leku Gilenya® (fingolimod) w postaci tabletek doustnych w leczeniu II linii dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRSM – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- zdefiniowany i przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego na podstawie światowych i europejskich wytycznych, rekomendacji oraz innych dokumentów;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia.

## 2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia problemu zdrowotnego, jakim jest stwardnienie rozlane (SM – łac. *Sclerosis Multiplex*), sposobów jego leczenia oraz charakterystyki poszczególnych opcji terapeutycznych przeprowadzono szerokie wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów postępowania. Wykorzystano w tym celu zasoby Internetu, bazy informacji medycznej, podręczniki, szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne, wytyczne i zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia SM.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Populacja docelowa.

Populację docelową rozważaną w niniejszym raporcie stanowią dorośli chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, otrzymujący wcześniej terapię lekami immunomodulującymi, która nie przyniosła spodziewanego rezultatu.

#### 3.2. Definicja

Stwardnienie rozlane (SM) jest najczęstszą przewlekłą chorobą demielinizacyjną w patologii ludzkiej, której etiologia nie jest w pełni poznana [69]. Jest oznaczana w klasyfikacji ICD-10 kodem G.35.

W przebiegu choroby wyróżnia się często tzw. rzuty, definiowane jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych lub zaostrzenie już istniejących, oddzielone od poprzedniego zaostrzenia o co najmniej 30 dni, trwające ponad 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu przynajmniej o 1 punkt w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej). [42, 69]. Skala ta została szczegółowo przedstawiona w Rozdziale 3.8. (Tabela 1).

#### 3.3. Klasyfikacja

Wyróżnia się zasadniczo cztery podstawowe postaci SM. Oprócz najczęściej występującej postaci rzutowo-remisyjnej, rozpoczynającej się od nawracających rzutów choroby (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*), w około 20% przypadków – najczęściej wśród chorych, u których SM rozpoznano w starszym wieku – występuje postać pierwotnie postępująca (PPMS – ang. *primary progressive multiple sclerosis*), w której objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły [42].

Po kilku latach trwania choroby u 95% chorych z postacią RRMS rozwija się postać wtórnie postępująca (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) charakteryzująca się stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego.

Jako czwartą wymienia się w literaturze fachowej postać postępująco-nawracającą (PRMS – ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), w której od początku występuje stopniowe pogarszanie się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami, które mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo [69, 42].

### 3.4. Epidemiologia

#### Świat

Według danych MSIF (*Multiple Sclerosis International Federation* – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego) pochodzących [67], szacunkowa liczba osób chorujących na stwardnienie rozsiane na świecie sięga obecnie 2,5 miliona. Organizacje światowe definiują szacunkową populację chorych, ponieważ wiele państw, w tym również Polska, nie prowadzi wiarygodnej, oficjalnej rejestracji liczby zachorowań na tę chorobę.

Częstość występowania choroby jest zróżnicowana. Wyższą częstotliwość zachorowań obserwuje się w populacji zamieszkującej umiarkowaną strefę klimatyczną (50 zachorowań na 100 tys.) niż w strefie tropikalnej (10 zachorowań na 100 tys. osób) [4, 37].

Rozkład zachorowalności tworzy na świecie trzystrefowy układ:

- a) strefa I: częstotliwość wysoka:

Częstotliwość wysoką, charakteryzującą się 30 zachorowaniami na 100 tys. mieszkańców odnotowuje się: w najdalej na wschód wysuniętych obszarach Rosji, w prawie całej Europie, na Cyprze, w Izraelu, Kanadzie jak również w USA, Nowej Zelandii i południowo wschodniej Australii.

- b) strefa II: częstotliwość średnia:

Terytorium wysokiej chorobowości graniczy z obszarami średniej częstotliwości występowania SM, gdzie wskaźnik wynosi 15 – 25/100 tys. osób.

Rejony średniej częstotliwości obejmują: większość terytorium Australii, południową część basenu Morza Śródziemnego i prawdopodobnie Rosję od Uralu aż do Syberii,

Ukrainę, Południową Afrykę oraz prawdopodobnie większość rejonu wysp karaibskich i Amerykę Południową.

c) strefa III: częstotliwość niska:

Wszystkie pozostałe rejony Azji, Afryki oraz przypuszczalnie Wenezuela i Kolumbia stanowią strefę o niskiej chorobowości w odniesieniu do analizowanego schorzenia. Skala występowania przypadków stwardnienia rozsianego w tych regionach wynosi poniżej 5 na 100 tys. populacji [37].

Szeroko zbadana populacja kontynentu północnoamerykańskiego obejmuje 250 do 350 tys. chorych [6], z subpopulacją Kanady liczącą według *MS Society of Canada* od 55 do 75 tys. osób [4]. Ameryka Południowa nie jest homogeniczna pod względem rozmieszczenia skupisk osób chorych. W badaniu *Cardoso 2006* [9] stwierdzono częstsze występowanie schorzenia na południu i południowym wschodzie niż na północy i północnym wschodzie Brazylii [9].

Stwierdzono, że migracja przed ukończeniem 15 r.ż. pomiędzy obszarami o różnej częstotliwości występowania SM powoduje zmianę ryzyka wystąpienia tej choroby. U osób migrujących w późniejszych latach życia utrzymuje się ryzyko charakterystyczne dla miejsca pochodzenia. Sugeruje to, że czynniki środowiskowe największy wpływ na ryzyko wystąpienia objawów chorobowych mają przed okresem dojrzewania płciowego [66].

## Europa

W Europie liczbę chorych na stwardnienie rozsiane MSIF szacuje na 500 tys., w tym uwzględniona jest 85-tysięczna populacja chorych z Wysp Brytyjskich [67].

W zależności od przyjętego źródła odsetek chorych ze stwierdzoną rzutowo-remisyjną postacią SM (RRSM) wśród wszystkich zdiagnozowanych przypadków SM waha się między 80% a 90% [56]. Większość badaczy uznaje jednak, iż 85-90% osób choruje na postać RRSM, a 10-15% stanowi populacja chorych z postacią pierwotnie postępującą (PPSM) [3, 36, 31, 32, 74].

## Polska

Liczbę chorych w Polsce zgodnie z informacją podawaną przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego (PTSR) określa się na poziomie 60 tys., w oparciu o częstość zachorowań w Niemczech, ponieważ w Polsce nie prowadzi się wiarygodnego (oficjalnego) krajowego rejestru chorych na SM. Na podstawie tego założenia szacuje się, że w Polsce częstość występowania schorzenia wynosi około 167 na 100 tys. (1 na 600) osób [74]. W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 [43] podano, że zachorowalność na SM w Polsce wynosi ok. 150 na 100 tys. osób. Jest to trzecia co do wielkości populacja chorych w Europie.

### 3.5. Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami) [69].

Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [10].

Dodatkowo jako czynniki sprzyjające rozwojowi SM podaje się:

- mielinolizę enzymatyczną;
- podwyższone poziomy przeciwciał IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR);
- zaburzenia liczby limfocytów T;
- różnice w alotypach układu zgodności tkankowej (HLA – ang. *Human Leukocyte Antigens*) komórek układu odpornościowego [4].

Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ potem CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendrogleju i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk

w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [10].

Ciała komórek nerwowych (neurocyty) i włókna nerwowe (neuryty) mogą w początkowym stadium pozostać nie uszkodzone, jednakże wraz z rozwojem choroby uszkodzeniu mogą ulec wypustki osiowe. Szczególnie narażone na uszkodzenia są „długie” drogi nerwowe, jak sznury boczne i tylne rdzenia kręgowego [4, 10].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [38].

Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby [4]. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uznać należy współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych [38].

### **3.6. Czynniki ryzyka**

Pierwsze objawy SM występują z reguły w okresie pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Tylko u nielicznych obserwuje się rozwój choroby przed 15 i po 55 roku życia [36, 42, 38, 74, 40, 57].

Stwardnienie rozsiane znacznie częściej dotyka kobiety niż mężczyzn. Z analiz MSIF wynika, iż częstość występowania SM wśród kobiet jest 1,5 razy większa niż wśród mężczyzn [67]. Grupą etniczną najbardziej narażoną na rozwój SM są przedstawiciele rasy kaukaskiej, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się wśród mieszkańców Dalekiego Wschodu i przedstawicieli rasy czarnej [20].



### 3.7. Objawy kliniczne

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych.

Do najczęściej wymienianych przez PTSR objawów SM należą:

- spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego);
- męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia [68].

Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (PZNV). Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Charakterystyczny dla niego jest zanik widzenia do całkowitego zaślepienia lub niewyraźne widzenie w jednym oku – co znajduje odzwierciedlenie w jednej z opisanych niżej skal funkcjonalności. Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny [69].

W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. Ostre zmiany widzenia wywołane pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego (PZNV) zwykle nie utrwalają się. W zdecydowanej części przypadków PZNV ustępuje ze śladem w postaci zaburzeń widzenia kolorów, widzeniem przyciemnionym itp.

Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo:

- niedowłady piramidowe;
- zaburzenia czucia (mrowienie);
- zaburzenia widzenia;
- zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności);
- zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy [36, 42, 38, 74, 65, 35].

### 3.8. Skale oceny nasilenia objawów choroby

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego – EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (UC) [43].

**Tabela 1.**  
**Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkego**

Stopień	Charakterystyka chorego
0	prawidłowy stan neurologiczny (wszystkie stopnie 0 w skali UC)
1.0	bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie UC
1.5	bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie UC
2.0	minimalne upośledzenie czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	minimalne upośledzenie czynności w dwóch UC (dwa UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech UC (trzy/cztery UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3) i jeden lub dwa UC o stopniu 2/ dwa UC o stopniu 3/pięć UC o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
4.0	chory chodzący samodzielnie oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku
4.5	chory chodzący samodzielnie, aktywny przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle jeden UC 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

Stopień	Charakterystyka chorego
6.0	stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku, zwykle punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3
6.5	stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC 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 jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5)
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 jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4). Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj efektywnie używa kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	przebywający głównie w łóżku, wożony w wózku inwalidzkim, w znacznym stopniu efektywnie używa kończyn górnych do samoobsługi (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, posiadający zdolność porozumiewania się i samodzielnego jedzenia (zwykle punktacja jest kombinacją najczęściej stopni 4 w kilku układach)
9.5	chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się ani samodzielnie jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [43].

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych. Wynik tej oceny warunkuje prawidłową ocenę chorego w skali EDSS.

**Tabela 2.**  
**Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)**

Stopień	Skala funkcjonalna
<b>Funkcja narządu wzroku</b>	
0.	prawidłowa
1.	mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2.	gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9(20/30) do 6/12 (20/59)
3.	gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24(20/99)
4.	gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5.	gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6.	stopień 5 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
<b>Funkcja pnia mózgu</b>	
0.	prawidłowa
1.	minimalne objawy
2.	umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3.	ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4.	wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5.	niezdolność do połykania i mówienia
<b>Funkcja układu piramidowego</b>	
0.	prawidłowa
1.	nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	minimalne upośledzenie czynności
3.	łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4.	wyraźna parapareza lub hemipareza
5.	paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6.	tetraplegia

Stopień	Skala funkcjonalna
<b>Funkcja mózdzku</b>	
0	prawidłowa
1.	nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	łagodna ataksja
3.	umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4.	ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5.	niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
<b>Funkcje układu czuciowego</b>	
0	prawidłowa
1.	obniżenie czucia wibracji tylko na jednej lub dwóch kończynach
2.	łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub utożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach
3.	umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub utożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4.	wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5.	istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6.	istotna utrata czucia poniżej głowy
<b>Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego</b>	
0.	prawidłowa
1.	łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2.	umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3.	częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4.	potrzeba stałego cewnikowania
5.	utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
<b>Funkcje psychiczne</b>	

Stopień	Skala funkcjonalna
0.	prawidłowe
1.	zmiany nastroju
2.	łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3.	umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4.	wyróżne obniżenie funkcji umysłowych
5.	demencja

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [43].

Dodatkowo stosowane są również:

- skala oceny niewydolności ruchowej (EGS – ang. *The EDMUS Grading Scale*);
- skala oceny funkcji poznawczych (MSFC – ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*);
- ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym;
- skale oceny jakości życia (MS QOL - ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [40].

### 3.9. Rozpoznanie

Nie istnieje żaden test, którego wynik w niepodważalny sposób decydowałby o rozpoznaniu, które polega na ocenie zespołu zgromadzonych danych klinicznych (wywiad) oraz badań dodatkowych:

- badanie metodą obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) – ma największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania lub też mogą być mało specyficzne, szczególnie

w przypadku chorych w starszym wieku, kiedy istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych;

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) – w przypadku mało specyficznych zmian wykazanych w obrazie MRI lub w przypadku, kiedy obraz kliniczny jest nietypowy, zaleca się wykonywanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, mogącego wskazać na zapalno-immunologiczną naturę obserwowanych zmian. Przez pozytywny wynik PMR należy rozumieć obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG. Oligoklonalne immunoglobuliny powinny być wykrywane metodą ogniskowania izoelektrycznego;
- badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPPW) – ma ono na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie drogi wzrokowej. Pozytywny wynik WPPW wskazuje na obecność opóźnionej, lecz dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają w przypadku diagnostyki SM niewielką wartość [39].

Do postawienia pewnej diagnozy, na podstawie obecności jednego rzutu z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność jednego ogniska demielinizacyjnego, niezbędne jest wykazanie rozproszenia zmian w przestrzeni, jak również w czasie [65].

Rozsianiem w przestrzeni określa się zjawisko, w którym w związku z istnieniem wielu ognisk demielinizacji u chorych można się spodziewać wielu zróżnicowanych objawów ze strony układu nerwowego. Definiuje się je jako obecne trzy spośród czterech następujących zmian:

- 1 ognisko ulegające wzmocnieniu gadolinowemu lub 9 ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych;
- przynajmniej 1 ognisko położone podnamiotowo;
- przynajmniej 1 ognisko położone podkorowo;

- przynajmniej 3 ogniska położone okołokomorowo, 1 ognisko w rdzeniu kręgowym odpowiada 1 ognisku w mózgu [52].

Rozsianie w czasie odnosi się natomiast do udokumentowania nierównoczesnego wystąpienia oznak stwardnienia rozsianego od pierwszego symptomu, poprzez kolejne, które pojawiają się w określonych przedziałach czasowych i sumują się wraz z jego upływem. Zmiany rozsiane w czasie w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego to:

- obecność ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu wykonanym przynajmniej 3 miesiące po rzucie choroby w miejscu innym niż odpowiedzialne za rzut lub
- w przypadku nieobecności ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu MRI wykonanym po 3 miesiącach, obecność takiego ogniska po kolejnych 3 miesiącach lub nowe ognisko widoczne w obrazach T2-zależnych [52].

### 3.9.1. Kryteria rozpoznania

Wprowadzone w 1965 r. kryteria rozpoznania SM Schumachera [60] opierały się tylko o dane kliniczne i mają obecnie już tylko charakter historyczny. W 1983 r. wprowadzono kryteria Posera [51], które odnosiły się poza danymi klinicznymi do badań dodatkowych. Wyróżniały one pojęcia klinicznie pewnego SM, laboratoryjnie popartego pewnego SM, klinicznie prawdopodobnego oraz laboratoryjnie popartego prawdopodobnego SM. Kryteria te obowiązywały w okresie ostatnich kilkunastu lat i spotykały się z krytyką z uwagi na znaczny stopień skomplikowania oraz pewne wady, jak choćby niewłączenie do kryteriów postaci pierwotnie przewlekłe postępującej choroby [39].

Aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są kryteria opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [41]. Podstawą rozpoznania jest wykazanie uszkodzeń układu nerwowego rozsiarych w czasie oraz przestrzeni. Postawienie rozpoznania jest możliwe wyłącznie na gruncie klinicznym, tylko w przypadku stwierdzenia przynajmniej 2 rzutów choroby i co najmniej 2 oddzielnych miejsc



uszkodzenia. W takim przypadku nie stawia się żadnych dodatkowych wymogów [39].

Jeżeli kryteria czysto kliniczne nie są spełnione (obserwowane są dwa rzuty choroby, lecz tylko jedno ognisko uszkodzenia lub jeden rzut choroby i jedno albo dwa lub więcej ognisk uszkodzenia), konieczne jest spełnienie dodatkowych wymagań. Nowym elementem w zaproponowanych kryteriach jest wprowadzenie definicji zmian rozsiarych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (opisanych wcześniej) [39].

Kryteria diagnostyczne SM według McDonalda zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda**

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
2 lub więcej	2 lub więcej	Brak
2 lub więcej	1	Zmiany w obrazie MRI rozsiarne w przestrzeni lub 2 ogniska w obrazie MRI i pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	Zmiany w obrazie MRI rozsiarne w czasie lub drugi rzut choroby
1	1	Zmiany w obrazie MRI rozsiarne w przestrzeni lub 2 ogniska w obrazie MRI i pozytywny wynik badania PMR oraz zmiany w obrazie MRI rozsiarne w czasie lub drugi rzut choroby
0 progresja od początku	1	Pozytywny PMR oraz zmiany w obrazie MRI rozsiarne w przestrzeni: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 9 lub więcej ognisk w obrazach T2-zależnych w mózgu lub</li> <li>b. 2 lub więcej ognisk rdzeniowych lub</li> <li>c. 4-8 ognisk mózgowych i 1 rdzeniowe lub</li> <li>d. pozytywny wynik W/P/W oraz 4-8 ognisk mózgowych lub</li> <li>e. pozytywny wynik W/P/W oraz 1 ognisk o rdzeniowe i mniej niż 4 ogniska mózgowie ORAZ zmiany w obrazie MRI rozsiarne w czasie lub progresja choroby trwająca przez rok</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie McDonald 2001 [41]; Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozlanym na lata 2006-2008 [43]; Losy 2002 [39].

Zasadniczo kryteria te umożliwiają stwierdzenie:

- klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego;
- prawdopodobnego SM (stwierdzone, kiedy obraz kliniczny wskazuje na SM, ale nie są spełnione kryteria z badań dodatkowych);
- braku SM [52].

### 3.10. Historia naturalna choroby

Stwardnienie rozsiane może przebiegać w sposób bardzo zróżnicowany biorąc pod uwagę częstość rzutów oraz szybkość narastania niewydolności neurologicznej [65].

Naturalny przebieg SM charakteryzuje się indywidualnym tempem rozwoju deficytu neurologicznego. Z jednej strony obserwuje się przypadki o bardzo powolnym postępie (łagodne SM), a z drugiej przypadki, w których choroba postępuje bardzo gwałtownie. Te ostatnie często określa się mianem wariantu Marburga (lub też chorobą Schidlera).

Wariantem SM jest również neuropatia Devica, w której objawy dotyczą uszkodzenia rdzenia i nerwów wzrokowych. Elementem odróżniającym neuropatię Devica od klasycznego SM jest brak występowania ognisk demielinizacyjnych [69].

Należy zwrócić uwagę na istnienie pojedynczych objawów neurologicznych, które mogą stanowić początek choroby. W związku z tym wprowadzono pojęcie zespołu objawów izolowanych klinicznie (CIS – *Clinical Isolated Syndrome*). Rozpoznawanie SM u chorych z CIS budzi szereg zastrzeżeń. Najpoważniejszym jest niepewne rozpoznanie SM nawet po wystąpieniu zespołu objawów CIS. Z definicji, w takim przypadku, nie rozpoznaje się SM, jakkolwiek istnieje pewne ryzyko jego rozwoju w przyszłości. Występowanie takiego stanu klinicznego uruchamia proces diagnostyczny, w wyniku którego w badaniu metodą MRI stwierdza się obecność lub brak typowych dla SM zmian w obrazie (typowa lokalizacja, liczba, wielkość) [52].

Najbardziej charakterystycznym objawem poprzedzającym rozwój SM w 40% przypadków jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, objawiające się

jednostronnym pogorszeniem ostrości wzroku, ubytkiem w centralnej części pola widzenia po tej stronie, zaburzeniem percepcji kolorów oraz bólem gałki ocznej nasilającym się przy odwodzeniu [40].

Bardzo ważne jest więc przeprowadzenie z największą dokładnością i w możliwie szerokim zakresie diagnostyki różnicowej. W badaniach MRI wykazano bowiem, że u 50–70% chorych z CIS są już zmiany w czasie T2 w istocie białej mózgu, a w 60-70% stwierdza się nieprawidłową syntezę IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) [52].

W początkowym okresie choroby najczęściej dominują objawy czuciowe (parestezje, przeczulica, niedoczulica) często występujące w postaci rzutów obejmujących zmiennie różne segmenty tułowia i kończyn górnych. Stosunkowo często spotyka się też objawy uszkodzenia dróg piramidowych, takie jak: wzmożone napięcie mięśniowe oraz niedowładny kończyn i w konsekwencji spadek sprawności ogólnej chorego [ 22, 34, 40].

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a ponadto dołączają:

- objawy zespołu mózdkowego takie, jak ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy oraz zawroty głowy;
- zaburzenia narządu wzroku (m.in. osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs);
- zaburzenia artykulacji (tzw. mowa skandowana);
- zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca;
- zaburzenia funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji);
- zaburzenia psychiczne (nieadekwatność, depresja).

Podział na postacie choroby wynika z charakterystycznego dla każdej z nich przebiegu [40].

Badania neuropsychologiczne wykazały, iż deficyty poznawcze dotyczą nawet 60% chorych z SM i są zwykle bardziej nasilone w przypadku postaci postępująco – nawracającej [22, 34, 40].

### **3.10.1. Rzutowo-remisyjna postać SM (RRSM – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*)**

Stwardnienie rozsiane w większości przypadków rozpoczyna się od postaci rzutowo-remisyjnej (ponad 80% chorych) – charakteryzuje się ona występowaniem nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących objawów określanych jako rzuty choroby. Między rzutami objawy albo cofają się zupełnie, albo pozostają te, które nie cofnęły się po rzucie choroby, ale też nie wykazują tendencji do intensyfikacji [42]. Rzuty choroby występują z bardzo indywidualną częstotliwością, średnio 1-2 na rok. Mogą mieć miejsce nawet długotrwałe okresy remisji choroby, kiedy rzuty nie występują, ale może się też pojawić kilka rzutów rocznie. Po średnio 5-7 latach trwania SM choroba przyjmuje formę wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i pogłębianiem się niepełnosprawności.

Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [22, 40].

## **3.11. Rokowanie**

Do tej pory nie określono jednoznacznie czynników determinujących rokowanie w przebiegu SM. Uważa się jednak, iż najlepsze rokowanie jest u osób, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, trudniejszego przebiegu choroby spodziewać się należy u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki [42].

Za istotny uznaje się również rodzaj pierwszych objawów, przy czym objawy czuciowe korelowane są z reguły z łagodniejszym przebiegiem choroby. Niepomyślne rokowanie dotyczy osób chorujących na postępujące postacie SM [38].

Za czynniki pogarszające rokowanie przyjmuje się również płeć męską chorego oraz zachorowanie po 40 r.ż. [69].

Zgodnie z danymi MSIF stwardnienie rozlane nie wpływa w istotnym stopniu na długość życia obciążonego nim organizmu [67].

### 3.12. Leczenie

Leczenie stwardnienia rozlanego zasadniczo składa się z:

- 1) leczenia rzutu choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenia czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności:
  - leki immunomodulujące;
  - leki immunosupresyjne.
- 3) leczenia objawowego związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne [22].

### 3.13. Charakterystyka Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego

Polska praktyka kliniczna leczenia stwardnienia rozlanego opiera się w znacznym stopniu na Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 12 grudnia 2011 roku. Treść załącznika do tego Rozporządzenia stanowi opis *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego* (TPZ) [59].

Zgodnie z wcześniej obowiązującym *Zarządzeniem Prezesa NFZ* [75] cele tego Programu zdefiniowane zostały jako:

- zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych SM pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej;
- poprawa sprawności ruchowej;
- powstrzymanie postępu choroby poprzez zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa [75].

Cele te realizowane są poprzez finansowanie w ramach Programu terapii następującymi substancjami leczniczymi:

- **interferonem beta:**

- o 1b (IFN beta-1b) w dawce 250 µg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień;
- o 1a (IFN beta-1a) w dawce 22 µg lub 44 µg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień lub w dawce 30 µg domięśniowo, w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (w zależności od rodzaju preparatu dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego);

- **octanem glatirameru** w dawce 20 mg we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę [59].

Rozporządzenie określa szczegółowe kryteria, jakie musi spełnić chory, aby został włączony do TPZ. Interferon beta jest stosowany w I linii leczenia, w związku z czym szczegółowe kryteria nie zostaną opisane w niniejszej analizie.

Natomiast terapię octanem glatirameru w II linii leczenia należy rozpatrywać według TPZ w przypadku:

- 1) wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań dla stosowania interferonów beta (po uprzedniej kwalifikacji do leczenia);
- 2) niepowodzenia lub nietolerancji terapii interferonami beta (bez konieczności ponownej kwalifikacji świadczeniobiorcy).

Według TPZ kryteria włączenia chorego do terapii octanem glatirameru obejmują poza przeciwwskazaniami do stosowania interferonów beta:

- wiek powyżej 18 r.ż.;
- rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej (wg kryteriów diagnostycznych McDonald) włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym przed i po kontraście;
- uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji (Tabela 4);
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę [59].

*Terapeutyczny program zdrowotny leczenia stwardnienia rozsianego* definiuje ponadto bezwzględne kryteria wykluczenia chorych ze stosowania refundowanych interwencji. Należą do nich przede wszystkim: ciąża, współtowarzysząca inna postać choroby, obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność takiego leczenia oraz nadwrażliwość na substancje czynne stosowane w *Terapeutycznym programie zdrowotnym leczenia stwardnienia rozsianego* (w przypadku terapii II linii na octan glatirameru lub mannitol) [59].

Klasyfikacja chorego do TPZ odbywa się za pomocą systemu punktowego, który opiera się na dokładnej analizie jego stanu zdrowia i specyficznych cech. Poniższa tabela przedstawia sposób przyznawania punktów.

**Tabela 4.**  
**System punktowy klasyfikacji chorego do Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego**

Wartość	Liczba punktów [p kt.]
<b>Czas trwania choroby</b>	
0-3 lat	6
3-6 lat	4
6-10 lat	2
powyżej 10 lat	1
<b>Postać choroby</b>	
rzutowa bez objawów ubytkowych	5
<b>Liczba rzutów w chorobie w ostatnim roku [na rok]</b>	
3 i więcej	5
1-2	4
brak rzutów	1
<b>Stan neurologiczny pomiędzy rzutami (wynik wskaźnika EDSS)</b>	
0-2	6
2,5 – 4	5
4,5 – 5	2
powyżej 5	1

*Źródło: opracowanie własne na podstawie Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego [59]*

Leczenie w ramach Programu może trwać do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia leczenia do maksymalnie 60 miesięcy. Co 12 miesięcy leczenia dokonywana jest ocena jego skuteczności.

Przedłużenie udziału chorego w TPZ o kolejne 12 miesięcy (do maksymalnie 60 miesięcy), jest uwarunkowane:

- 1) brakiem rzutów lub wystąpieniem rzutów łagodnych (wzrost EDSS o 0,5 pkt. lub o 1 pkt. w jednym do trzech układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. lub 2 pkt. w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt. w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych), lub



- 2) brakiem progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt.;
- 3) brakiem wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym z gadolinem (nie więcej niż jedna zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2) [59].

### 3.14. Wytyczne i rekomendacje międzynarodowe

#### 3.14.1. Wytyczne

W wyniku szerokiego przeglądu informacji na stronach internetowych oraz baz medycznych odnaleziono 2 dokumenty, w których przedstawiono wytyczne leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w Europie, opracowane odpowiednio przez:

- *The Association of British Neurologists*, z 2009 roku (ABN 2009) [3];
- *The National Institute for Health and Clinical Excellence*, z 2003 roku (NICE 2003) [46];

W analizowanych dokumentach podkreśla się, że szybkie i prawidłowe rozpoznanie choroby stanowi podstawę do podjęcia właściwej formy leczenia i zwiększenia szansy chorego na uzyskanie remisji.

Organizacja *The Association of British Neurologists* (ABN) wydała wytyczne leczenia stwardnienia rozsianego w 2001 roku, a następnie uaktualniła je w roku 2009. Stanowią one konsensus neurologów brytyjskich co do praktyki klinicznej leczenia SM.

Wytyczne dotyczą wszystkich czterech postaci SM, jednak opisane zostały tylko zalecenia odnoszące się do postaci RRSM.

Należy zauważyć, że w dokumencie ABN nie wskazano jednoznacznie podziału na linie leczenia.

W pierwszym roku leczenia rekomendowana jest następująca farmakoterapia:

- IFN beta-1a;

- IFN beta-1b;
- octan glatirameru;
- natalizumab, mitoksantron – u chorych z szybko postępującym rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

Rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby zalecane jest u chorych, którzy:

- nie mają stwierdzonego istotnego klinicznie izolowanego zespołu objawów,
- mieli więcej niż jeden nawrót choroby w ciągu ostatnich 2 lat, ale z nadal trwającą chorobą potwierdzoną MRI;
- należą do grupy wiekowej powyżej 18. roku życia.

*National Institute for Health and Clinical Excellence* w dokumencie wydanym w 2003 roku zaleca leczenie stwardnienia rozsianego w zakresie 3 postaci SM: rzutowo-remisyjnej oraz pierwotnie i wtórnie postępującej. Z uwagi na analizowaną populację docelową dla fingolimodu, w niniejszym rozdziale opisane zostały zalecenia odnoszące się jedynie do rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Dodatkowo wytyczne te nie rozgraniczają sposobów leczenia chorych których terapia immunomodulująca stosowana jest po raz pierwszy od poddanych wcześniejszej terapii.

W przypadku wystąpienia rzutu w pierwszej kolejności rekomendowane jest zastosowanie kortykosteroidów w wysokiej dawce:

- metyloprednizolon i.v. 500 mg – 1 g/dzień, między 3. a 5. dniem,  
lub
- metyloprednizolon p.o. 500 mg – 2 mg, między 3. a 5. dniem.

Należy jednak zwrócić uwagę, że jednocześnie zalecane jest unikanie stosowania kortykosteroidów częściej niż 3 razy w roku i przez okres dłuższy niż 3 tygodnie.

Ponadto chory powinien zostać poddany rehabilitacji, która w znacznej mierze ma na celu zapobieżenie nagłej utracie sprawności. Równie ważna jest edukacja chorego

oraz jego rodziny, zalecana jest zmiana diety (zwiększenie dziennego spożycia produktów bogatych w kwas linolenowy, czyli: słonecznik, kukurydza, soja i olej szafranowy).

Opcje terapeutyczne rekomendowane przez NICE do stosowania tylko w szczególnych okolicznościach obejmują:

- azatioprynę;
- mitoksantron;
- immunoglobuliny i.v.;
- plazmaferezę (wymiana osocza);
- terapię metyloprednizolonem w wysokiej dawce, co 4 miesiące, przez krótki okres (1 – 9 dni).

Z uwagi na brak doniesień naukowych świadczących o skuteczności, wytyczne NICE nie zalecają stosowania m.in.:

- cyklofosfamidu;
- leków przeciwwirusowych;
- kładrybiny;
- długookresowej terapii kortykosteroidami;
- terapii tlenem hiperbarycznym;
- napromieniania całego ciała.

Immunizacja zalecana jest w związku z wysokim ryzykiem progresji choroby wywołanym infekcjami grypopodobnymi.

Reasumując, stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby jest zalecane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

### 3.14.2. Rekomendacje

W wyniku szerokiego przeglądu informacji na stronach internetowych organizacji i stowarzyszeń związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego oraz baz informacji medycznej odnaleziono 18 dokumentów, przedstawiających międzynarodowe rekomendacje dotyczące leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (jak również poszczególnych leków stosowanych w tym wskazaniu). W dokumentach opisano zastosowanie interferonu beta-1a oraz 1b, octanu glatirameru, natalizumabu oraz fingolimodu. Pośród odszukanych dokumentów, znalazły się opracowania:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2012 roku, dotycząca zastosowania fingolimodu w leczeniu wysoce aktywnego RRSM (NICE 2012) [47];
- *Scottish Medicines Consortium* z 2012 roku, dotyczące zastosowania fingolimodu w leczeniu RRSM (SMC 2012) [62];
- Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* z 2011 roku, dotyczące stosowania fingolimodu w leczeniu RRMS (HAS 2011) [28];
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2011 roku, dotyczące zastosowania fingolimodu w leczeniu RRSM (PBAC 2011) [49];
- *The National Centre for Pharmacoeconomics* z 2011 roku, dotyczące zastosowania fingolimodu w leczeniu II linii wysoce aktywnego RRSM (NCPE 2011) [70];
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z 2011 roku, dotyczące zastosowania fingolimodu w leczeniu RRSM (CADTH 2011) [7];
- *Committee to Evaluate Drugs* z 2011 roku, dotyczące zastosowania natalizumabu w leczeniu RRSM (CED 2011) [19];

- Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* z 2010 roku, dotyczące stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu RRMS (HAS 2010) [27];
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z 2009 roku, dotyczące zastosowania natalizumabu w leczeniu RRSM (CADTH 2009) [8];
- *National Multiple Sclerosis Society* z 2008 roku, dotyczące różnych opcji farmakoterapeutycznych w RRSM (NMSS 2008) [44];
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2007 roku, dotyczące zastosowania natalizumabu w leczeniu RRSM (PBAC 2007) [50];
- Komisji Przejrzystości działającej przy *Haute Autorité de Santé* z 2007 roku, dotyczące stosowania natalizumabu w leczeniu RRMS (HAS 2007) [29];
- *The National Centre for Pharmacoeconomics* z 2007 roku, dotyczące zastosowania natalizumabu w RRSM u chorych z szybko rozwijającą się, ciężką chorobą lub u chorych nieleczonych optymalnie (NCPE 2007) [71];
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* dotycząca zastosowania natalizumabu w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRSM (NICE 2007) [48];
- *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku, dotyczące zastosowania interferonu beta-1b w leczeniu RRSM (SMC 2007) [63];
- *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku, dotyczące zastosowania natalizumabu w leczeniu RRSM (SMC 2007) [64];
- *Scottish Medicines Consortium* z 2003 roku, dotyczące zastosowania interferonu beta-1a w leczeniu RRSM (SMC 2003) [61];

- *National Institute for Health and Clinical Excellence* dotycząca zastosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu RRSM (NICE 2002) [45].

Spośród odnalezionych dokumentów część przedstawia pozytywną, a część negatywną rekomendację.

W 2012 roku została wydana rekomendacja NICE, w której fingolimod jest rekomendowany tylko w przypadku, gdy chory ma niezmienny lub zwiększony wskaźnik rzutów lub występują ostre rzuty w porównaniu z rokiem poprzednim pomimo leczenia interferonem beta oraz w przypadku, gdy producent udostępnia lek w ramach programu terapeutycznego [47]. Natomiast dokument NICE z 2002 roku wskazuje, że w leczeniu SM nie jest rekomendowany ani octan glatirameru ani interferon beta. Stanowisko to zostało określone na podstawie rozważenia danych dotyczących efektywności klinicznych oraz kosztów efektywności [45]. Na podstawie tych rekomendacji opracowano wytyczne NICE 2003, które zostały opisane w podrozdziale 3.14.1.

W dokumencie wydanym przez SMC w 2012 roku fingolimod nie jest rekomendowany. Przy opracowaniu rekomendacji autorzy rozpatrywali stosowanie fingolimodu u dorosłych chorych na wysoce aktywne RRSM, gdzie wysoka aktywność choroby utrzymuje się pomimo leczenia interferonem beta, czyli u chorych nie odpowiadających na leczenie przez co najmniej rok. Ponadto rozpatrywana była grupa chorych, u których wystąpił przynajmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku i wystąpiło co najmniej 9 zmian w obrazach T-2 zależnych lub co najmniej 1 zmiana oznaczana gadolinem. Rozpatrywano także stosowanie fingolimodu u chorych ze stałą lub zwiększającą się liczbą rzutów lub z występującymi ciężkimi rzutami w porównaniu do roku poprzedniego, chorzy z szybko postępującą chorobą o ciężkim nasileniu, u których stwierdzono jedną lub więcej zmian w mózgu oznaczanych gadolinem lub znaczący wzrost zmian w obrazach T-2 zależnych. Wg autorów fingolimod znacznie efektywniej zmniejsza częstość rzutów w ciągu roku u chorych z klinicznie aktywną postacią RRSM. Fingolimod nie jest rekomendowany ze względów ekonomicznych [62]. Drugi dokument SMC, wydany w 2007 roku, przedstawiający negatywną rekomendację odnosi się tylko do interferonu beta-1b, którego nie

rekomenduje się w leczeniu chorych, u których wykryto 1 ognisko demielinizacyjne oraz aktywny proces zapalny [63].

Dokument NICE 2007 wskazuje, że natalizumab powinien być stosowany tylko u chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią RRMS (definiowaną jako 2 lub więcej rzutów choroby w okresie roku, 1 lub więcej ognisk demielinizacyjnych potwierdzonych gadolinem lub to znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych). W rekomendacjach tych niezalecane jest stosowanie natalizumabu u chorych z wysoce aktywną postacią RRMS, pomimo leczenia interferonem beta (co najmniej 1 rzut choroby w okresie ostatniego roku terapii interferonem oraz co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 ognisko demielinizacyjne potwierdzone gadolinem). Dla tego wskazania konieczne jest prowadzenie dalszych badań [48]. Te same rekomendacje zostały przedstawione w dokumencie *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2007) [64].

Australijska agencja HTA (PBAC) rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych nowozdiagnozowanych, którzy doświadczyli co najmniej dwóch rzutów choroby w okresie ostatnich 2 lat oraz kontynuowanie tego leczenia jeżeli chory nie wykazuje progresji niepełnosprawności, ma wysoki stopień zgodności postępowania z zleceniami lekarskimi oraz jeżeli toleruje dotychczasową terapię [49]. Taką samą rekomendację otrzymał natalizumab, z zastrzeżeniem, że w przypadku stosowania tego leku obserwowane były przypadki wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej.

Komisja Przejrzystości działająca przy *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała rekomendacje, w których stwierdza, że fingolimod jest opcją terapeutyczną właściwą do stosowania w ciężkich postaciach RRMS [28]. Jednocześnie wskazano, że dostępne dane kliniczne nie pozwalają na umiejscowienie fingolimodu w strategii terapeutycznej leczenia ciężkich postaci SM, zwłaszcza w porównaniu do natalizumabu, który ma takie same wskazania i także otrzymał pozytywną rekomendację [29]. Komisja ta wydała także opinię na temat interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru, w której wskazuje na ich umiarkowaną skuteczność. Są to jednak jedyne opcje terapeutyczne do stosowania w I linii

leczenia (octan glatirameru jest rekomendowany zwłaszcza w przypadku nietolerancji interferonów) [27].

W pozostałych dokumentach stwierdzono, że fingolimod i natalizumab to substancje, które powinny być stosowane w przypadku znanych przeciwwskazań do zastosowania lub po niepowodzeniu terapii interferonem beta czy octanem glatirameru. Według CADTH 2011 i CADTH 2009 kryteriami kwalifikującymi do terapii natalizumabem i fingolimodem są ponadto znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych i 2 lub więcej rzutów choroby w okresie roku poprzedzającego kwalifikację [7, 8]. Natomiast w odniesieniu do octanu glatirameru oraz interferonów beta organizacje zalecają natychmiastowe rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu aktywnego rzutowego SM.

Narodowe Centrum Farmakoeconomiki w Irlandii (NCEP) oceniło natalizumab jako skuteczną opcję u chorych z szybko rozwijającą się i ciężką postacią RRMS oraz u chorych leczonych dotychczas nieoptymalnie. Opłacalność kosztowa natalizumabu została określona jako graniczna [71]. W przypadku fingolimodu uznano, że jest on skuteczną i opłacalną kosztowo opcją terapeutyczną u chorych na RRMS po niepowodzeniu terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, zwłaszcza jeżeli zastosowanie natalizumabu jest niemożliwe [70].

Szczegółową charakterystykę informacji zawartych w omówionych rekomendacjach przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 5.**  
**Rekomendacje organizacji międzynarodowych dotyczące leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozlanego**

Interwencja	Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacje
<b>POZYTYWNE</b>		
Fingolimod	NICE 2012 [47]	Przy spełnieniu kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chory ma niezmienny lub zwiększony wskaźnik rzutów lub występują ostre rzuty w porównaniu z rokiem poprzednim pomimo leczenia interferonem beta;</li> <li>▪ producent udostępnia lek w ramach programu terapeutycznego</li> </ul>
	HAS 2011 [28]	Opcja terapeutyczna właściwa do stosowania w ciężkich postaciach RRMS
	PBAC 2011 [49]	Przy spełnieniu kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowane RRMS;</li> <li>▪ leczenie ambulatoryjnie;</li> <li>▪ 2 lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich 2 lat;</li> <li>▪ diagnoza potwierdzona obrazem MRI mózgu i/lub rdzenia kręgowego</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja leczenia chorych uprzednio przyjmujących fingolimod;</li> <li>▪ brak progresji niepełnosprawności podczas uprzedniej terapii fingolimodem;</li> <li>▪ postępowanie zgodne z zaleceniami lekarskimi oraz tolerancja leczenia podczas uprzedniej terapii fingolimodem.</li> </ul>
	NCPE 2011 [70]	Skuteczna opcja terapeutyczna u chorych na RRMS po niepowodzeniu terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, zwłaszcza jeżeli zastosowanie natalizumabu jest niemożliwe. Ponadto, po dostosowaniu ceny, został uznany za opłacalny kosztowo.
	CA DTH 2011 [7]	Przy spełnieniu wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niepowodzenie pełnego kursu adekwatnej terapii przy użyciu co najmniej jednej postaci interferonu beta i octanu glatirameru lub przeciwwskazań do zastosowania tych terapii;</li> <li>▪ 2 lub więcej rzutów choroby w ubiegłym roku;</li> <li>▪ znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego obrazu MRI lub przynajmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem terapia powinna zostać przerwana gdy nastąpi;</li> <li>▪ niepowodzenie osiągnięcia co najmniej 50% zmniejszenie rocznej częstości rzutów w stosunku do danych sprzed leczenia, po 2 latach terapii;</li> <li>▪ osiągnięcie stopnia nasilenia choroby w skali EDSS powyżej 5.0</li> </ul>
Natalizumab	HAS 2007 [29]	Opcja terapeutyczna właściwa do stosowania w ciężkich postaciach RRMS
	CED 2011 [19]	Finansowanie w ramach EAP (ang. <i>Exceptional Access Program</i> – Program ograniczonego dostępu) jako monoterapia u dorosłych chorych na RRSM

Interwencja	Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacje
	CA DTH 2009 [8]	W monoterapii, przy spełnieniu dodatkowych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niepowodzenie pełnego kursu adekwatnej terapii przy użyciu co najmniej dwóch interwencji modyfikujących przebieg choroby (także w przypadku nietolerancji i przeciwwskazań);</li> <li>▪ znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego obrazu MRI lub przynajmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem;</li> <li>▪ 2 lub więcej rzutów choroby w ubiegłym roku</li> </ul>
	NMSS 2008 [44]	U chorych, u których wystąpiło niepowodzenie terapii przy wykorzystaniu innych dostępnych interwencji (także w przypadku nietolerancji)
	PBAC 2007 [50]	Przy spełnieniu kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowodiagnozowane RRMS;</li> <li>▪ leczenie ambulatoryjnie;</li> <li>▪ 2 lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich 2 lat;</li> <li>▪ diagnoza potwierdzona obrazem MRI mózgu i/lub rdzenia kręgowego</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kontynuacja leczenia chorych uprzednio przyjmujących fingolimod;</li> <li>▪ brak progresji niepełnosprawności podczas uprzedniej terapii fingolimodem;</li> <li>▪ postępowanie zgodne z zaleceniami lekarskimi oraz tolerancja leczenia podczas uprzedniej terapii fingolimodem</li> </ul> Uwaga: w przypadku stosowania tego leku obserwowane były przypadki wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej
	NCPE 2007 [71]	Skuteczna i opłacalna kosztowo (opłacalność graniczna) opcja terapeutyczna dla chorych z szybko rozwijającą się i ciężką postacią RRMS oraz dla chorych leczonych do tej pory nieoptymalnie.
	NICE 2007 [48]	U chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią RRMS (definiowaną jako 2 lub więcej rzutów choroby w okresie roku, 1 lub więcej ognisk demielinizacyjnych potwierdzonych gadolinem lub to znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych)
	SMC 2007 [64]	Jako monoterapia wysoce aktywnego RRSM tylko u chorych z ciężką, szybko rozwijającą się rzutowo-remisyjną postacią SM, w której zanotowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 lub więcej rzutów w ciągu 1 roku;</li> <li>▪ 1 lub więcej ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem;</li> <li>▪ znaczne powiększenie się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego obrazu MRI</li> </ul>
Octan glatirameru	HAS 2010 [27]	Umiarkowana skuteczność w leczeniu I linii, jednak z braku lepszej alternatywy jest rekomendowany, zwłaszcza w przypadku niepowodzenia terapii interferonem beta
	NMSS 2008 [44]	Rozpoczęcie leczenia natychmiast po rozpoznaniu aktywnego, rzutowego SM
Interferon beta-1a	HAS 2010 [27]	Umiarkowana skuteczność w leczeniu I linii, jednak z braku lepszej alternatywy jest rekomendowany
	NMSS 2008 [44]	Rozpoczęcie leczenia natychmiast po rozpoznaniu aktywnego, rzutowego SM

Interwencja	Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacje
	SMC 2003 [61]	W ograniczonym stopniu, w leczeniu wybranych chorych na RRSM w ramach świadczenia gwarantowanego opracowanego w oparciu o umowy pomiędzy producentem a krajowym organem wykonawczym
Interferon beta-1b	HAS 2010 [27]	Umiarkowana skuteczność w leczeniu I linii, jednak z braku lepszej alternatywy jest rekomendowany
	NMSS 2008 [44]	Rozpoczęcie leczenia natychmiast po rozpoznaniu aktywnego, rzutowego SM
<b>NEGATYWNE</b>		
Fingolimod	SMC 2012 [62]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nierekomendowany ze względów ekonomicznych</li> <li>▪ Przy opracowaniu rekomendacji autorzy rozpatrywali stosowanie fingolimodu u dorosłych chorych na wysoce aktywne RRSM, gdzie wysoka aktywność choroby utrzymuje się pomimo leczenia interferonem beta, czyli u chorych nie odpowiadających na leczenie przez co najmniej rok. Ponadto rozpatrywana była grupa chorych, u których wystąpił przynajmniej 1 rzut w ciągu ostatniego roku i wystąpiło co najmniej 9 zmian w obrazach T-2 zależnych lub co najmniej 1 zmiana oznaczana gadolinem. Rozpatrywano także stosowanie fingolimodu u chorych ze stałą lub zwiększającą się liczbą rzutów lub z występującymi ciężkimi rzutami w porównaniu do roku poprzedniego, chorzy z szybko postępującą chorobą o ciężkim nasileniu, u których stwierdzono jedną lub więcej zmian w mózgu oznaczanych gadolinem lub znaczący wzrost zmian w obrazach T-2 zależnych. Według autorów fingolimod znacznie efektywniej zmniejsza częstość rzutów w ciągu roku u chorych z klinicznie aktywną postacią RRSM</li> </ul>
Octan glatirameru	NICE 2002 [45]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W wyniku rozważenia efektywności klinicznej oraz kosztów efektywności nierekomendowanej w leczeniu SM przez NHS na terenie Anglii i Walii;</li> <li>▪ Możliwa kontynuacja leczenia octanem glatirameru lub interferonem beta u chorych aktualnie nimi leczonych, u których przerwanie leczenia najprawdopodobniej byłoby związane z pogorszeniem stanu zdrowia oraz chorych poddanych terapii tymi lekami w ramach badań klinicznych</li> </ul>
Interferon beta		
Interferon beta-1b	SMC 2007 [63]	W leczeniu chorych ze stwierdzonym: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 ogniskiem demielinizacyjnym;</li> <li>▪ aktywnym procesem zapalnym uzasadniającym użycie kortykosteroidów;</li> <li>▪ w wysokim ryzykiem rozwoju klinicznej postaci SM</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [7, 8, 19, 27, 28, 29, 44, 45, 48, 49, 50, 61, 63, 64, 70]

Odnaleziono także opracowania zawierające ocenę leków stosowanych w RRMS w czasopiśmie *Prescrire International*.

Opinia na temat fingolimodu zamieszczona w *Prescrire International* [53] przedstawia fingolimod jako lek o niewielkiej przewadze w skuteczności w stosunku do interferonu beta-1a. Sformułowanie to wydaje się być niekonsekwentne w odniesieniu do przedstawionych przez autorów wyników badania porównującego bezpośrednio te leki. Roczna częstość rzutów u chorych leczonych fingolimodem wynosiła bowiem

0,16 rzutu/rok, natomiast u chorych leczonych interferonem beta-1a 0,33 rzutu/rok. W omawianym badaniu nie wykazano różnic w postępie niepełnosprawności pomiędzy grupami, co jednak może być związane z faktem, że chorzy mieli relatywnie niską aktywność kliniczną choroby, i w tak krótkim okresie obserwacji taki efekt mógł nie być zauważalny. Ponadto w opracowaniu podano szereg informacji na temat obserwowanych działań niepożądanych, jednak dane te zaczerpnięto nie tylko z badań klinicznych w stwardnieniu rozsianym, ale także w przeszczepieniach nerki (w populacji tej prowadzone były badania dla fingolimodu), badań na zdrowych ochotnikach czy na zwierzętach. W związku z tym nie należy wyciągać wniosków z tych danych w ocenie bezpieczeństwa fingolimodu w leczeniu RRMS. Autorzy porównują fingolimod także z kladrybiną. Lek został wycofany z rynku i badań klinicznych przez Europejską Agencję Medyczną EMA (głównym powodem, dla którego kladrybina nie posiada dopuszczenia do obrotu są obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania [23]).

Należy podkreślić, że omawiana ocena *Prescrire International* dotyczy stosowania fingolimodu w I linii leczenia. Autorzy stwierdzili, że w związku z wyżej podanymi argumentami, fingolimod powinien być stosowany tylko w przypadku niepowodzenia terapii interferonem beta-1a, a chorzy powinni być uważnie monitorowani.

W opinii *Prescrire International* octan glatirameru nie cechuje się wystarczającą skutecznością, by rekomendować go zamiast interferonu beta w I linii leczenia [54]. Nierekomendowany jest także natalizumab, głównie z powodu braku wystarczającego bezpieczeństwa oraz pogorszenia stanu chorego po przerwaniu terapii tym lekiem (na podstawie danych z Francji) [55]. Autorzy uważają, że stosowanie interferonu beta jest wciąż najlepszą opcją terapeutyczną, z powodu braku bardziej skutecznej i bezpiecznej alternatywy [53].

### **3.15. Wytyczne i rekomendacje polskie**

#### **3.15.1. Wytyczne**

Nie zidentyfikowano aktualnych polskich wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego.

Odnaleziono natomiast dokument opracowany przez prof. Jacka Losy i innych pt. „Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego” z 2007 roku [38], w którym sformułowane zostały opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu RRSM oraz ogólne zalecenia dotyczące stosowania terapii SM.

Wśród substancji czynnych stosowanych w leczeniu RRSM wymienione zostały:

- 1) interferon beta-1a (i.m. i s.c.);
- 2) interferon beta-1b (s.c.);
- 3) octan glatirameru.

Rekomendowane jest, aby w trakcie leczenia immunomodulującego oceniać efekty kliniczne terapii takie, jak częstość występowania rzutów, progresja choroby oraz wpływ leczenia na wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

W przypadku niewystarczającej skuteczności ocenianej terapii zalecane jest:

- w przypadku interferonów – zwiększenie przyjmowanej dawki leku (w sytuacji rozpoczęcia terapii od dawki niższej);
- zmianę preparatu interferonu na octan glatirameru lub odwrotnie;
- zastosowanie terapii natalizumabem.

W dokumencie wskazane zostały również opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu objawowym charakterystycznych dla SM oznak, tj. spastyczności, zmęczenia, bólu związanego z chorobą oraz dysfunkcji pęcherza moczowego. Substancje czynne stosowane w przypadku każdego z tych objawów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6.**  
**Leczenie objawowe oznak SM**

Objaw	Zakres leczenia
Spastyczność	1) Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• baklofen;</li> <li>• tizanidyna;</li> <li>• pochodne benzodiazepiny (tetrazepam, klonazepam, relanium)</li> </ul> 2) Metody interwencyjne (stosowane w ciężkich przypadkach): <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe podanie toksyny botulinowej;</li> <li>• blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych</li> </ul> 3) Fizjoterapia
Dysfunkcja pęcherza moczowego	1) Nadmierna aktywność wypieracza pęcherza: leki przeciwocholinergiczne (oksybutynina); 2) Zatrzymanie moczu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki parasympatykomimetyczne (neostygmina, pilokarpina);</li> <li>• cewnikowanie pęcherza;</li> </ul> 3) Nokturia: desmopresyna.
Zmęczenie	1) Amantadyna; 2) modafinil; 3) selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
Ból związany z SM	1) Ostre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• karbamazepina;</li> <li>• benzodiazepiny;</li> <li>• gabapentyna.</li> </ul> 2) Przewlekłe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• amitryptylina;</li> <li>• karbamazepina.</li> </ul>

Zródło: opracowanie własne na podstawie Losy 2007 [38]

### 3.15.2. Rekomendacje

Odnaleziono również rekomendacje Prezesa polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dotyczące leków stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego, tj. octanu glatirameru oraz natalizumabu.

Octan glatirameru uchwałą Rady Konsultacyjnej z dnia 6 sierpnia 2008 r. został uznany za opcję terapeutyczną, którą warto objąć finansowaniem ze środków publicznych w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami. Wykazano, że charakteryzuje się on efektywnością kliniczną zbliżoną do interferonów, jednak z uwagi na stosunkowo wysoki koszt terapii rekomendowane

jest finansowanie go w terapii II rzutu a w przypadku znacznego obniżenia kosztów zakupu – również w I rzucie leczenia SM [72].

Z kolei natalizumab jest rekomendowany warunkowo do objęcia go finansowaniem w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego*. Warunkiem koniecznym do uwzględnienia go w Programie jest obniżenie kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej wynoszącej około 3 x PKB/QALY per capita. W rekomendacji zwrócono uwagę na jego przewagę w zakresie skuteczności klinicznej względem placebo oraz interferonu beta, jak również na znaczne trudności w ocenie profilu bezpieczeństwa tego leku oraz brak badań, które umożliwiłyby wnioskowanie na temat bezpieczeństwa w horyzoncie czasowym powyżej 2 lat [58].

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania interferonów beta w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Szczegółowe podsumowanie informacji zawartych w poszczególnych rekomendacjach znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Rekomendacje AOTM dotyczące leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozlanego**

Oceňana interwencja	Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacje
<b>POZYTYWNE</b>		
octan glatirameru	AOTM 2008 [72]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rekomendowany do objęcia finansowaniem w leczeniu II rzutu stwardnienia rozlanego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami alfa lub beta, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu;</li> <li>▪ efektywność kliniczną ocenioną jako podobna do interferonów;</li> <li>▪ korzystny wpływ na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby;</li> <li>▪ uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozlanego.</li> </ul>
<b>WARUNKOWE</b>		
natalizumab	AOTM 2010 [58]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rekomendowany jako świadczenie gwarantowane w ramach <i>Terapeutycznego programu zdrowotnego</i> pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej wynoszącej około 3 x PKB / QALY per capita;</li> <li>▪ przewaga względem placebo i interferonu beta w zakresie skuteczności klinicznej;</li> <li>▪ trudności w ocenie bezpieczeństwa;</li> <li>▪ brak badań uprawniających do wnioskowania na temat bezpieczeństwa w horyzoncie czasowym powyżej 2 lat.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Rekomendacji AOTM [58, 72]

### 3.15.3. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce została określona przede wszystkim na podstawie *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego*, jak również wytycznych oraz dokumentów AOTM.

Standardem klinicznym leczenia SM w Polsce jest terapia interferonami beta, do której zgodnie z kryteriami TPZ kwalifikują się chorzy w wieku od 12 r.ż. U części chorych, w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii interferonami beta stosowany jest octan glatirameru (20 mg s.c./dobę), natomiast w najbliższej przyszłości najprawdopodobniej będzie to również natalizumab (300 mg i.v., co 4 tyg.).

Zgodnie z TPZ przed przystąpieniem do terapii, którąkolwiek z refundowanych substancji u chorego przeprowadza się ogólne badanie moczu, morfologię krwi



z rozmazem oraz badania biochemiczne (w tym oceniające poziom hormonów tarczycy, funkcjonowanie nerek czy wątroby). W ramach procesu kwalifikacyjnego badane mogą być również wzrokowe potencjały wywołane (WPPW) jak również, w razie wątpliwości diagnostycznych, obecność białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poza tym tuż przed podaniem pierwszej dawki leku u chorego przeprowadza się rezonans magnetyczny (bez i z kontrastem), szczególnie jeśli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 30 dni od procesu kwalifikacyjnego (którego obowiązkowym elementem jest badanie MRI).

## 4. Interwencja

### 4.1. Fingolimod

Substancją czynną preparatu Gilenya<sup>®</sup> jest fingolimod (w postaci chlorowodoru). Dostępny jest on w postaci kapsułek twardych w dawce 0,5 mg [11].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunosupresyjne; o kodzie L04 AA27 [73].

Fingolimod został zarejestrowany 17 marca 2011 r. przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna).

#### 4.1.1. Działanie leku

Fingolimod jest lekiem modulującym receptor sfingozyno-1-fosfatynowy na limfocytach. Działając jako silny agonista tego receptora, powoduje jego szybką internalizację. Limfocyty pozbawione tego receptora są zatrzymywane w węzłach chłonnych, co powoduje zmniejszenie ich liczby we krwi obwodowej i mniejsze przechodzenie do mózgu. Jego działanie opiera się na zasadzie immunosupresji nieswoistej [11].

Fosforan sfingozyny jest występującym naturalnie w organizmie fosfolipidem, który bierze udział między innymi w procesach związanych z:

- regulacją procesów immunologicznych (w tym rozwojem odczynu zapalnego);

- regulacją częstości akcji serca;
- regulacją napięcia mięśni gładkich (w tym oskrzeli i naczyń krwionośnych) [2, 5].

#### **4.1.2. Wskazania**

Fingolimod wskazany jest do stosowania u dorosłych w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, w następujących grupach chorych:

- chorzy z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem beta – osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem beta; u tych chorych powinien wystąpić co najmniej 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2-zależnych w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu; brak reakcji na leczenie można również zdefiniować jako niezmienioną lub zwiększoną częstością rzutów lub ciężkie rzuty choroby w porównaniu z poprzednim rokiem;
- chorzy z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego – chorzy z 2 lub więcej rzutów powodującymi niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

#### **4.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu**

Rekomendowaną dawką leku jest 0,5 mg na dobę. Lek przyjmować należy doustnie (z lub bez jedzenia) [11].

#### 4.1.4. Działania niepożądane

Wykaz działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem fingolimodu przedstawiony został na podstawie zestawienia pochodzącego z badania randomizowanego dotyczącego porównania fingolimodu z placebo (badanie FREEDOMS 2010). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie poddanej terapii fingolimodem były ból głowy, infekcja wirusem grypy, biegunka, ból pleców, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych oraz kaszel [11].

W poniższej tabeli (Tabela 8.) przedstawiono zestawienie wszystkich działań niepożądanych, które wystąpiły u  $\geq 1\%$  chorych oraz były raportowane o ponad 1% częściej w grupie chorych poddanej terapii fingolimodem w dawce 0,5 mg w porównaniu z placebo w okresie trwania badania, tj. 24 miesiącach [11].

Działania niepożądane raportowano również w badaniu randomizowanym dotyczącym porównania fingolimodu z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo (badanie TRANSFORMS 2010), które trwało 12 miesięcy. Działania niepożądane odnotowane w tym badaniu były porównywalne z tymi z badania FREEDOMS 2010 [11].

**Tabela 8.**  
**Zestawienie działań niepożądanych fingolimodu względem placebo (na podstawie wyników badania FREEDOMS 2010)**

Działanie niepożądane		Częstość (%)	
		FINGO 0,5 mg (N=425)	PLACEBO (N=418)
Infekcje	Infekcja wirusem grypy	13	10
	Infekcja wirusem opryszczki	9	8
	Zapalenie oskrzeli	8	4
	Zapalenie zatok	7	5
	Zapalenie żołądka i jelit	5	3
	Infekcje grzybicze	4	1
Zaburzenia rytmu serca	Bradykardia	4	1
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	25	23
	Zawroty głowy	7	6
	Parestezje	5	4
	Migrena	5	1

Działanie niepożądane		Częstość (%)	
		FINGO 0,5 mg (N=425)	PLACEBO (N=418)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	12	7
Zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z miejscem podania leku	Astenia	3	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	12	7
Zaburzenia dermatologiczne	Wypadanie włosów	4	2
	Wysypka	3	2
	Świąd	3	1
Wyniki badań	Podwyższony poziom transaminaz	14	5
	Podwyższony poziom gamma-glutamylotranspeptydazy	5	1
	Spadek masy ciała	5	3
	Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	3	1
Zaburzenia układu oddechowego	Kaszel	10	8
	Duszność	8	5
Zaburzenia psychiatryczne	Depresja	8	7
Zaburzenia związane z wzrokiem	Niewyraźne widzenie	4	1
	Ból oka	3	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	6	4
Zaburzenia związane z układem krwionośnym i limfatycznym	Limfopenia	4	1
	Leukopenia	3	<1

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego (Gilenya®) [1].

## 5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) zaleca, by porównywać ocenianą interwencję z tzw. istniejącą praktyką. Zalecanymi komparatorami są także technologie najczęściej stosowane, najtańsze lub najskuteczniejsze.

W poniższych tabelach przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego, wybrane przede wszystkim na podstawie *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego* (TPZ) oraz dodatkowo na podstawie odnalezionych wytycznych organizacji międzynarodowych.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych leczenia SM w Polsce, natomiast uznano, że aktualną praktykę kliniczną definiuje przede wszystkim opisany wcześniej *Terapeutyczny program zdrowotny* stanowiący Załącznik Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 roku [59].

Dodatkowo należy wskazać na Rekomendację nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010 r. [58] dotyczącą natalizumabu, zgodnie z którą lek ten jest rekomendowany jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej wynoszącej około 3 x PKB / QALY per capita.

Niezbędne jest w tym miejscu również wskazanie celu leczenia SM, którym jest zahamowanie rozwoju choroby poprzez eliminację powstawania nowych ognisk choroby (pomiędzy rzutami) oraz zmniejszenie częstotliwości występowania rzutów. Wszystkie interwencje, które nie realizują wskazanego powyżej celu zostały wykluczone, ponieważ nie mogą być technologią alternatywną dla fingolimodu.

Analizowane będą te interwencje, które odwołują się do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM. Wynika to z:

- założeń TPZ;
- faktu występowania tej postaci choroby u większości chorych z SM;
- faktu rejestracji fingolimodu (Gilenya<sup>®</sup>) w leczeniu tej postaci choroby.

Dodatkowo, mimo uwzględnienia w TPZ zastosowania interferonu beta jako I linii leczenia SM, w związku z tym, że jest standardową terapią w leczeniu RRSM interwencja ta będzie rozpatrywana w niniejszym raporcie jako komparator. Takie postępowanie pozwoli na ocenę, czy stosowanie fingolimodu w II linii leczenia jest bardziej skuteczne niż kontynuowanie leczenia interferonem beta pomimo

niepowodzenia takiego leczenia w I linii. Ponadto w rekomendacji AOTM dotyczącej stosowania octanu glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego [58] także porównywano ten lek z interferonami beta, co jest dodatkowym potwierdzeniem słuszności uwzględnienia interferonów beta jako komparatorów w niniejszej analizie.

Aktualną praktykę kliniczną w leczeniu stwardnienia rozsianego stanowią więc: interferony beta, natalizumab oraz octan glatirameru. Wszystkie te interwencje zostały zakwalifikowane jako komparatory w niniejszej analizie.

**Tabela 9.**  
**Leki modyfikujące przebieg choroby stanowiące aktualną praktykę kliniczną leczenia RRSM w II linii**

Komparator	Uzasadnienie wyboru
octan glatirameru	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowany w TPZ – uznany jako aktualna praktyka kliniczna</li> </ul>
natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spodziewana praktyka kliniczna</li> <li>• rekomendowany w II linii leczenia SM;</li> <li>• warunkowa Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. – Prezes AOTM zarekomendował natalizumab jako świadczenie gwarantowane, pod warunkiem, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 × PKB / QALY per capita</li> </ul>
interferon beta-1a, interferon beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowane w TPZ</li> </ul>

*Źródło: Opracowanie własne na podstawie Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego i Łosy 2007 [38, 59]*

Zgodnie z powyżej opisanymi rozważaniami, fingolimod powinien zostać porównany w terapii dorosłych osób wcześniej leczonych lekami immunomodulującymi (modyfikującymi przebieg choroby) z rzutowo–remisyjną postacią SM z:

- interferonem beta-1a i.m. i s.c.;
- interferonem beta-1b s.c.;
- natalizumabem i.v.;
- octanem glatirameru s.c.

Charakterystyka komparatorów została przeprowadzona na podstawie produktów dostępnych w Polsce i przedstawiona w kolejnych podrozdziałach...

## 5.1. Natalizumab

Substancją czynną produktu leczniczego Tysabri<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Elan Pharma International) jest natalizumab. Dostępny jest on postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w 15 ml fiolkach po 300 mg natalizumabu (20 mg/ml koncentratu). Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji (bezbarwny, przezroczysty, lekko opalizujący) zawiera około 2,6 mg/ml natalizumabu [16].

Według klasyfikacji ATC natalizumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne, o kodzie ATC: L04AA23 [16].

### 5.1.1. Działanie leku

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie alfa-4, wytwarzanym w mysich liniach komórkowych metodą rekombinacji DNA. Działanie natalizumabu przejawia się przez selektywną inhibicję molekuł adhezyjnych wiążąc się z podjednostką alfa-4 integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Swoiste wiązanie natalizumabu z integryną alfa-4-beta-1 blokuje 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 także interakcję integryny alfa-4-beta-7 z adresyną (cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1)). Inhibicja tych molekularnych interakcji zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmięszowej. Następnie natalizumab może powodować supresję reakcji zapalnych występujących w zmienionych chorobowo tkankach poprzez hamowanie interakcji leukocytów (wykazujących ekspresję integryny alfa-4) z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmięszowych. Mechanizm ten wywołuje supresję procesu zapalnego oraz hamuje dalszą rekrutację komórek zapalnych w zmienionej chorobowo tkance.

W przypadku zapalenia OUN w przebiegu stwardnienia rozsianego natalizumab blokuje interakcje molekularne pomiędzy integryną alfa-4-beta-1 i elementami docelowymi (tj. VCAM-1, CS-1 i osteopontyną) zmniejszając aktywność zapalną w mózgu oraz hamując dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej. Prowadzi to do redukcji tworzenia lub powiększania się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym [16].

### 5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Natalizumab wskazany jest w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta (czyli chorzy, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, roczny cykl leczenia interferonem-beta). Występuje u nich co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można też zdefiniować jako chorego z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z poprzednim rokiem.);



- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI) [16].

### **5.1.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu**

Leczenie natalizumabem należy rozpoczynać i kontynuować pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznaniu i leczeniu schorzeń neurologicznych w ośrodkach mających dostęp do MRI.

Po uprzednim rozcieńczeniu koncentratu natalizumab w dawce 300 mg podawany jest drogą infuzji dożylniej trwającej około 1 godzinę raz na 4 tygodnie. Chorych należy obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu.

Produktu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu [16].

### **5.1.4. Działania niepożądane**

Dane na temat działań niepożądanych występujących po stosowaniu natalizumabu uzyskano z kontrolowanych badań klinicznych z placebo obejmujących 1 617 chorych ze stwardnieniem rozsianym (placebo – 1 135 chorych), którzy leczeni byli natalizumabem przez okres maksymalnie 2 lat. Działania niepożądane zgłaszane podczas terapii natalizumabem z częstością większą o 0,5% niż działania zgłaszane w grupie placebo przedstawiono w poniższej tabeli [16].

Działania te zostały podane wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/10000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $\leq 1/10000$ ).

**Tabela 10.**

**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka, zmęczenie	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	pokrzywka	Często
	nadwrażliwość	Niezbyt często

Zródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Tysabri® [16]

Oprócz powyżej wymienionych działań niepożądanych u chorych leczonych natalizumabem obserwowano również:

- reakcje na infuzję:
  - o zawroty głowy;
  - o nudności;
  - o pokrzywka;
  - o dreszcze;
- reakcje nadwrażliwości z towarzyszącymi objawami:
  - o hipotonią;
  - o nadciśnieniem tętniczym;
  - o bólem w klatce piersiowej;
  - o uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej;
  - o dusznością i obrzękiem naczynioruchowym;
  - o wysypką;
  - o pokrzywką;
- immunogenność (przeciwciała przeciwko natalizumabowi) i związane z nią działania w czasie infuzji:
  - o drżenia;
  - o nudności;

- o wymioty;
- o uderzenia gorąca;
- zakażenia i zakażenia oportunistyczne:
  - o postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia – zwykle prowadząca do ciężkiej niesprawności lub zgonu;
  - o *Cryptosporidium*
  - o wirus opryszczki (*Varicell zoster*, *Herpes simplex*);
  - o opryszczkowe zapalenie mózgu;
- działanie na wątrobę:
  - o spontaniczne, ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby;
  - o zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
  - o hiperbilirubinemia;
- nowotwory złośliwe;
- wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:
  - o zwiększenie liczby krążących leukocytów, monocytów, eozynofili, bazofili i jądrowych postaci krwinek czerwonych;
  - o zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i erytrocytów [16].

Dla wymienionych działań niepożądanych nie podano częstości występowania.

## 5.2. Octan glatirameru

Substancją czynną produktu leczniczego Copaxone<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Limited) jest octan glatirameru. Dostępny jest on w ampułkostrzykawkach w postaci roztworu do wstrzykiwań. 1 ml tego roztworu zawiera 20 mg octanu glatirameru, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady.

Według klasyfikacji ATC octan glatirameru należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne cytokiny i produkty immunomodulujące, o kodzie: L03 AX13 [25].

### 5.2.1. Działanie leku

Mechanizm działania octanu glatirameru u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym nie został dokładnie poznany. Uważa się, że produkt ten działa poprzez modyfikację

procesów odpornościowych. Po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia wtkankach obwodowych [17].

### **5.2.2. Zarejestrowane wskazanie**

Octanu glatirameru wskazany jest do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u chorych leczonych ambulatoryjnie z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [17].

Octanu glatirameru nie powinno się stosować u chorych z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą [17].

### **5.2.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu**

Zalecana dawka octanu glatirameru u dorosłych chorych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka) raz na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce wstrzyknięcia powinno być codziennie zmieniane w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa miejscowego podrażnienia. Samodzielne wstrzyknięcia przez chorego zaleca się wykonywać w brzuch, ramiona, biodra lub uda [17].

### **5.2.4. Działania niepożądane**

Najczęściej zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania octanu glatirameru chorym w badaniu klinicznym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość. Bezpośrednio po wstrzyknięciu produktu zaobserwowano co najmniej jedną z wymienionych reakcji: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Wszystkie działania niepożądane występujące u chorych otrzymujących octan glatirameru w badaniu klinicznym przedstawiono w poniższej tabeli. Dane te pochodzą z trzech, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z placebo (269 – grupa badana, 271 – placebo), przeprowadzonych w okresie 35 miesięcy [17].

Działania niepożądane zostały podane wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste

( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/10000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $\leq 1/10000$ ).

**Tabela 11.**

**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca i naczyń	kołatanie serca, rozszerzenie naczyń	Bardzo często
	omdlenie, nadciśnienie, migrena, częstoskurcz, zaburzenia naczyń	Często
	skurcze przedwczesne serca, błądność, żylaki	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	wylewy podskórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Często
	eozynofilia, powiększenie śledziony	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	niepokój, depresja, zawroty głowy, zwiększone napięcie mięśniowe	Bardzo często
	dziwaczne sny, pobudzenie, amnezja, ataksja, stan splątania, opadanie stopy, nerwowość, oczopląs, senność, zaburzenia mowy, stupor, drżenie	Często
	euforia, omamy, wrogość, reakcje maniackalne, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, zaburzenia osobowości, kręczy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Bardzo często
	zapalenie oskrzeli, zwiększony kaszel, nieżyt nosa, alergiczny nieżyt nosa, sezonowy nieżyt nosa	Niezbyt często
	bezdech, krwawienie z nosa, skurczkrtani, zaburzenie płuca, zmiana głosu	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, biegunka, nudności	Bardzo często
	anoreksja, dysfagia, nietrzymanie kału, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia odbytu, zapalenie jamy ustnej, próchnica zębów	Często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	wrzód przełyku, krwotok z odbytu, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, powiększenie wątroby, powiększenie gruczołu ślinowego	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskómej	wysypka, pocenie się	Bardzo często
	opryszczka <i>Herpes simplex</i> , łagodny nowotwór skóry, zaburzenia skóry, pokrzywka	Często
	obrzęk naczyńioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, czyrączność, atrofia skóry, rak skóry, guzek skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawowy	Bardzo często
	zapalenie stawu	Często
	zaburzenia ścięgna, zapalenie ścięgien i pochewek	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	obrzęk, obrzęk obwodowy, zwiększenie masy ciała	Często
	nietolerancja alkoholu, dna moczanowa	Niezbyt często
Zaburzenia oka, ucha i błędniaka	podwójne widzenie, zaburzenia ucha, ból ucha, zaburzenia oczu, zapalenie ucha środkowego, zaburzenia smaku, zaburzenia pola widzenia	Często
	zaćma specyficzna, uszkodzenie rogówki, krwawienie z gałki ocznej, rozszerzenie źrenicy, zapalenie ucha zewnętrznego, opadanie powiek	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	kandydoza pochwy, zapalenie pęcherza, bolesne miesiączkowanie, impotencja, zaburzenia miesiączkowania, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zatrzymanie moczu, zaburzenia dróg moczowych, nagłe parcie na mocz	Często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	poronienie, obrzęk piersi, krwiomocz, ból nerki, zaburzenia jajnika, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zaburzenia jąder, nieprawidłowość moczu, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, astenia, ból pleców, ból głowy, ból	Bardzo często
	reakcje alergiczne, dreszcze, obrzęk twarzy, gorączka, ból boku, torbiel, reakcje miejscowe, złe samopoczucie, ból szyi, nowotwór	Często
	próby samobójcze, ropień, zapalenie tkanki łącznej, objawy tzw. „dnia następnego”, przepuklina, hipotermia, nie określone dokładnie zapalenie, zapalenie błony śluzowej, zespół posoczepienny	Niezbyt często

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Copaxone<sup>®</sup> [17].

Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi u chorych przyjmujących octan glatirameru obserwowano także rzadkie oraz bardzo rzadkie reakcje takie jak: reakcje anafilaktyczne, drgawki, zmianę liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Donoszono również o wystąpieniu miejscowego zaniku tkanki tłuszczowej i rzadko martwicy skóry w miejscu wstrzyknięcia [17].

### 5.3. Interferon beta-1a

Interferon beta-1a jest substancją czynną zawartą w dwóch preparatach dostępnych na polskim rynku:

Avonex<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Biogen Idec) dostępny jest w postaci proszku (o barwie białej do złamanej bieli) z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 30 µg (6 MIU) interferonu beta-1a. Po rozpuszczeniu w fiolce znajduje się 1,0 ml roztworu o stężeniu 30 µg/ml interferonu beta-1a [12].

Rebif<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Merck Serono S.p.A.) dostępny jest w ampułkostrzykawkach w dawkach: 22 µg (6 MIU), 44 µg (12 MIU), 66 µg (18 MIU), 132 µg (36 MIU) w roztworze do wstrzykiwań [13].

Według klasyfikacji ATC interferon beta-1a należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki immunostymulujące, interferony, o kodzie: L03 AB07 [25].

### 5.3.1. Działanie leku

Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Interferon beta-1a ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta, przez co ulega glikozylacji tak samo jak naturalne białko [12; 13].

Lek wykazuje działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni ludzkich komórek. Wiązanie to daje początek złożonej kaskadzie reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji wielu produktów i markerów genowych takich jak: MHC klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β<sub>2</sub>-mikroglobulina i neopteryna. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki interferonu beta-1a, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia [16].

Dokładny mechanizm działania interferonu beta w stwardnieniu nie został jednak w dalszym ciągu szczegółowo zbadany [12].

### 5.3.2. Zarejestrowane wskazanie

Avonex<sup>®</sup> ma następujące wskazania do stosowania:

- u chorych ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (MS) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby



między nawrotami, (spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów);

- u chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozlanego.

Produkt należy odstawić u chorych, u których rozwinie się postępujące MS [12].

Rebif<sup>®</sup> wskazany jest w leczeniu postaci stwardnienia rozlanego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności produktu u chorych z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą bez rzutów [13].

### **5.3.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu**

Leczenie interferonem beta-1a należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.

W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozlanego zalecana dawka produktu Avonex<sup>®</sup> wynosi 30 µg (1 ml roztworu) raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym.

Natomiast zalecana dawka produktu Rebif<sup>®</sup> wynosi 44 µg podawana we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu, z kolei dawka 22 µg zalecana jest u chorych nietolerujących wyższych dawek interferonu.

W początkowym leczeniu interferonem beta dawkę należy stopniowo zwiększać w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych [13].

Premedykacja: w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem interferonu beta zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu [12, 13].

### 5.3.4. Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu Avonex<sup>®</sup> są objawy grypopodobne: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Są one szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się wraz z kontynuacją terapii. Przejściowe objawy neurologiczne przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozlanego (MS) mogą wystąpić natomiast po wstrzyknięciu leku. W każdym momencie leczenia może dojść do przejściowego wzmożenia napięcia mięśniowego i (lub) ciężkiego osłabienia mięśniowego, które uniemożliwia wykonywanie ruchów dowolnych. Objawy te występują w ograniczonym czasie trwania w zależności od kolejnych wstrzyknięć i mogą powtarzać się po kolejnych wstrzyknięciach (w niektórych przypadkach związane są z występowaniem objawów grypopodobnych).

Działania niepożądane zostały wyrażone w pacjento-latach i podana wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjento-ła), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  pacjento-ła), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  pacjento-ła), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$  pacjento-ła), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$  pacjento-ła), oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Pacjento-czas jest sumą indywidualnych jednostek czasu, w których chory uczestniczący w badaniu był poddany działaniu produktu Avonex<sup>®</sup> przed wystąpieniem działania niepożądanego. Na przykład 100 osobo-ła można obserwować u 100 chorych leczonych przez okres jednego roku lub u 200 chorych leczonych przez okres pół roku. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań (badania kliniczne i badania

obserwacyjne, z okresem obserwacji od dwóch do sześciu lat) i inne działania niepożądane o nieznanym częstości zgłoszone w trakcie badań rejestracyjnych.

**Tabela 12.**  
**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Avonex<sup>®</sup>**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	pancytopenia, trombocytopenia	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	spastyczność mięśni, niedoczulica	Często
	objawy neurologiczne, omdlenie, wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu oddechowego, płaskich piersiowej i śródpiersia	wyciek wodnisty z nosa	Często
	duszność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, nasilone pocenie się, siniaki	Często
	łyseń	Niezbyt często
	obrzęk naczyń oruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie tłuszczycy	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często
	układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	Częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Częstość nieznaną
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	ropień w miejscu wstrzyknięcia	Częstość nieznaną

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie	Często
	rozszerzenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się	Bardzo często
	ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się	Często
	uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	Często
	próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Często
	zmniejszenie liczby płytek	Niezbyt często
	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Częstość nieznana

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Avonex® [12].

Największą częstość występowania działań niepożądanych (u około 70% chorych) związanych z terapią produktem Rebif<sup>®</sup> wykazują objawy grypopodobne, szczególnie na początku terapii. U około 30% chorych występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Badania laboratoryjne często wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku.

Poniżej przedstawiono dane, dotyczące częstości występowania działań niepożądanych, uzyskane podczas badań klinicznych stwardnienia rozsianego (placebo – 824 chorych; Rebif<sup>®</sup> 22 µg podawany 3 razy w tygodniu – 398 chorych; Rebif<sup>®</sup> 44 µg podawany 3 razy w tygodniu – 727 chorych). Dane te zostały zebrane w okresie 6 miesięcy. Dodatkowo przedstawiono działania niepożądane zebrane z okresu rejestracyjnego (częstość tych działań jest nieznana).

Działania niepożądane zostały podane wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $\leq 1/100000$ ), oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 13.**
**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Rebif<sup>®</sup>**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu krążenia	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Bardzo często
	zakrzepowa plamica małopłytkowa/ zespół hemolityczno-mocznicy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	drgawki, przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębków waty w siatkówce, nieodróżnienie tętnicy lub żyły siatkówki)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, płaski piersiowej i śródpiersia	duszność	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa	Często
	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona, wypadanie włosów	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni, ból stawów	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	zaburzenia czynności tarczycy objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	ropień w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	infekcje w miejscu wstrzyknięcia w tym zapalenie tkanki łącznej	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	incydenty zakrzepowo-zatorowe	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Częstość nieznana

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	Często
	próby samobójcze	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	Bardzo często
	ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka	Często
	martwica w miejscu wstrzyknięcia, ropień lub naciek w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Rebif<sup>®</sup> [13]

## 5.4. Interferon beta-1b

Interferon beta-1b jest substancją czynną zawartą w dwóch preparatach dostępnych na polskim rynku:

Betaferon<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Bayer Schering Pharma AG) dostępny jest w postaci proszku (sterylny, barwy białej lub prawie białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodowy) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiolka zawiera 300 µg (9,6 MIU) rekombinowanego interferonu beta-1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 MIU) rekombinowanego interferonu beta-1b [14].

Extavia<sup>®</sup> (podmiot odpowiedzialny: Novartis Europharm Limited) dostępny jest w postaci proszku (barwy białej lub zbliżonej do białej) z rozpuszczalnikiem (chlorek sodu) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiolka zawiera 300 µg (9,6 MIU) rekombinowanego interferonu beta-1b, a w 1 ml przygotowanego roztworu znajduje się 250 µg (8 MIU) rekombinowanego interferonu beta-1b [15].

Według klasyfikacji ATC interferon beta-1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: cytokiny i interferony o kodzie ATC: L03 AB 08 [25].

### 5.4.1. Działanie leku

Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozсіяnym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadome jest jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Ponadto interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [14, 15].

### 5.4.2. Zarejestrowane wskazanie

Interferon beta-1b wskazany jest w leczeniu chorych:

- z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrowy i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozсіяnego ;
- z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [14, 15].



### 5.4.3. Dawkowanie i przyjmowanie preparatu

Leczenie interferonem beta-1b należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.

Zalecana dawka interferonu beta-1b wynosi 250 µg (8,0 MIU) tj. 1 ml przygotowanego roztworu, podawana podskórną co drugi dzień. W początkowym okresie leczenia zwykle zaleca się stopniowe zwiększanie dawki. Podawanie interferonu beta-1b należy rozpocząć od dawki 62,5 µg (0,25 ml) podskórną co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 µg (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.

Nie zaleca się leczenia chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby [14, 15].

### 5.4.4. Działania niepożądane

W początkowym okresie leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj samoczynnie ustępują. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikających głównie z działania farmakologicznego interferonu beta-1b. W miejscu wstrzyknięcia często występują reakcje takie jak: zaczerwienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste [14, 15].

W poniższej tabeli zebrano działania niepożądane związane z podaniem interferonu beta-1b. Działania te zostały podane wraz z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $\leq 1/10000$ ).

**Tabela 14.**
**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem interferonu beta-1b**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	kardiomiopatia, tachykardia, uczucie kołatania serca	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nie dokrwistość, małopłytkowość, leukopenia	Niezbyt często
	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	skurcz oskrzeli, duszność	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności	Niezbyt często
	zapalenie trzustki	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	Niezbyt często
	zmiana zabarwienia skóry	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowe, nadmierne napięcie	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, jałdowstręć	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zespół objawów grypopodobnych*, dreszcze*, gorączka*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia*, ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	martwica w miejscu wstrzyknięcia	Często
	ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, potliwość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje anafilaktyczne	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	depresja	Niezbyt często
	splątanie, lęk, chwiejność emocjonalna, próby samobójcze	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	Rzadko

\* częstość występowania podano w oparciu o wyniki badań klinicznych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Extavia<sup>®</sup> [15]

## 6. Efekty zdrowotne

Ocenianymi efektami zdrowotnymi będą istotne klinicznie punkty końcowe, mające znaczenie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stwardnienia rozlanego.

W odniesieniu do skuteczności uwzględnione zostaną punkty końcowe, które są związane z oceną częstości występowania rzutów, progresją choroby i postępowaniem niepełnosprawności, zmianami w obrębie ognisk demielinizacyjnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym, utratą chorych z badania oraz zgonami i jakością życia.

W analizie bezpieczeństwa pod uwagę zostanie wzięta częstość występowania działań niepożądanych (ogółem, ciężkich oraz charakterystycznych dla leku działań niepożądanych wymienionych w badaniach).

## 7. Status finansowania

Fingolimod nie jest obecnie w Polsce finansowany.

W Polsce część chorych leczona jest w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego*, który obejmuje chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS (pozostali chorzy nie otrzymują terapii immunomodulującej finansowanej z budżetu płatnika publicznego). Kwalifikacja do programu zapewnia leczenie przez okres do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy, lekami modyfikującymi przebieg choroby takimi jak: interferon beta-1a,

interferon beta-1b lub (w razie niepowodzenia terapii interferonami beta) octan glatirameru.

W poniższej tabeli przedstawiono wykaz substancji czynnych stosowanych w TPZ wraz z ich wyceną punktową.

**Tabela 15.**

**Wycena punktowa interferonów beta oraz octanu glatirameru stosowanych w Terapeutycznym programie zdrowotnym leczenia stwardnienia rozlanego**

Kod substancji czynnej CH	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]
5.08.04.0000161	Octan glatirameru	inj.	mg	0,5096
5.08.04.0000187	Interferon beta-1a	inj.	amp. 22 µg	12,5000
5.08.04.0000188	Interferon beta-1a	inj.	amp. 44 µg	25,0000
5.08.04.0000189	Interferon beta-1a	inj.	amp. 30 µg	75,0000
5.08.04.0000195	Interferon beta-1b	inj.	amp. 300 µg	20,7940

*Źródło: opracowanie własne na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych [76].*

Natalizumab nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika publicznego. Stanowił natomiast przedmiot oceny przeprowadzonej przez AOTM. W wyniku oceny natalizumab uzyskał oraz warunkową Rekomendację nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r, w której Prezes AOTM zarekomendował natalizumab jako świadczenie gwarantowane, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB/QALY per capita.

## 8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna, która zostanie wykonana, będzie miała na celu porównanie fingolimodu z wybranymi komparatorami w II linii leczenia dorosłych chorych, u których stwierdzono rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego.

Raport oceny technologii medycznej będzie dotyczył dawki 0,5 mg na dobę. W takiej dawce fingolimod został dopuszczony do obrotu przez EMA.

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 2 badania randomizowane: *FREEDOMS 2010* [33] i *TRANSFORMS 2010* [18], które dotyczą porównania fingolimodu odpowiednio z placebo i interferonem beta-1a i.m. Na ich podstawie określono zakres możliwych do przeanalizowania w ramach pełnego przeglądu systematycznego efektów zdrowotnych.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) stanowiącymi załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [30]

Proces doboru publikacji do przeglądu systematycznego zostanie przeprowadzony zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zdefiniowanymi schematem PICO, który przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Charakterystyka problemu decyzyjnego zgodnie ze schematem PICO**

Populacja	dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego
Interwencja	fingolimod w dawce 0,5 mg na dobę; p.o.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• natalizumab (300 mg i.v.)</li> <li>• octan glatirameru (20 mg s.c.)</li> <li>• interferon beta (1a i.m. oraz s.c. i 1b s.c.)</li> </ul>
Efekty zdrowotne	<p>skuteczność: punkty końcowe, które są związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oceną częstości występowania rzutów (w tym piętus zorzę dowy punkt końcowy jakim jest roczna częstość rzutów – ang. <i>annualized relapse rate</i>; ARR);</li> <li>• progresją choroby;</li> <li>• zmianami w obrębie ognisk demielinizacyjnych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym;</li> <li>• utratą chorych z badania;</li> <li>• zgonem;</li> <li>• jakością życia;</li> <li>• inne mające istotne znaczenie kliniczne</li> </ul> <p>bezpieczeństwo: częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działań niepożądanych ogółem;</li> <li>• ciężkich działań niepożądanych;</li> <li>• charakterystycznych dla leku działań niepożądanych wymienionych w badaniach.</li> </ul>
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania eksperymentalne i obserwacyjne (w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy);</li> <li>• do analizy zostaną włączone badania opublikowane w językach: angielskim, niemieckim, francuskim i polskim.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod z wybranymi komparatorami włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, tj. badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy.

W takiej sytuacji niezbędne będzie przeprowadzenie dodatkowego przeglądu literatury. Będzie on miał na celu odnalezienie badań porównujących każdy z komparatorów, dla którego nie zostaną zidentyfikowane badania „head to head”

z grupą kontrolną. Grupę kontrolną będzie stanowiła wspólna referencja z grupami kontrolnymi z badań randomizowanych dotyczących fingolimodu.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego fingolimodu z komparatorami w analizowanym wskazaniu konieczne będzie przedstawienie skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w porównaniu do placebo lub standardowej terapii stwardnienia rozsianego (bez względu na linię).

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej powinna być ocena i porównanie opłacalności stosowania fingolimodu z lekami, które uznano za komparatory, tj. octanem glatirameru, natalizumabem i interferonami beta.

W analizie ekonomicznej wykonana zostanie ocena kosztów wynikających z zużycia zasobów związanych z leczeniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W przypadku, gdy koszty te będą ponoszone zarówno przez płatnika publicznego, jak i pacjenta, analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy wspólnej. W przeciwnym przypadku uwzględniona zostanie wyłącznie perspektywa płatnika publicznego.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależeć będzie od wyników analizy klinicznej. Jeżeli na podstawie przedstawionych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy fingolimodem i wskazanymi komparatorami, kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności (odpowiednio kosztów-użyteczności jeżeli wykazane zostaną różnice w jakości życia chorych). W tym przypadku wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) lub wskazanie technologii dominującej. Jeżeli na podstawie wiarygodnych dowodów naukowych wykazany zostanie brak różnic pomiędzy ocenianymi technologiami medycznymi, w analizie zastosowana zostanie technika analityczna minimalizacji kosztów.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie ponadto analiza wrażliwości. Zostanie ona przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz

dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie wiązało się niepewnością lub ograniczeniami.

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych, w porównaniu do sytuacji obecnej, w której nie jest on refundowany.

W przypadku, gdy koszty leczenia stwardnienia rozsianego będą ponoszone zarówno przez płatnika publicznego, jak i pacjenta, analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy wspólnej. W przeciwnym przypadku uwzględniona zostanie wyłącznie perspektywa płatnika publicznego.

Populację braną pod uwagę w analizie wpływu na budżet powinni stanowić wszyscy uprzednio leczeni dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM). Konieczna będzie kalkulacja wielkości tej populacji, którą można wykonać na podstawie danych sprzedażowych octanu glatirameru (jedyne leku stosowanego w II linii leczenia SM finansowanego ze środków płatnika).

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, przyjęty w analizie wpływu na budżet, zakładał będzie, że fingolimod nie jest finansowany ze środków publicznych, a chorzy są leczeni substancjami leczniczymi dostępnymi w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego*. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której fingolimod jest finansowany w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego*. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



## Spis tabel

Tabela 1. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkiego.....	18
Tabela 2. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC).....	20
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda .....	25
Tabela 4. System punktowy klasyfikacji chorego do Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego .....	32
Tabela 5. Rekomendacje organizacji międzynarodowych dotyczące leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego .....	41
Tabela 6. Leczenie objawowe oznak SM.....	46
Tabela 7. Rekomendacje AOTM dotyczące leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego .....	48
Tabela 8. Zestawienie działań niepożądanych fingolimodu względem placebo (na podstawie wyników badania <i>FREEDOMS 2010</i> ).....	51
Tabela 9. Leki modyfikujące przebieg choroby stanowiące aktualną praktykę kliniczną leczenia RRSM w II linii.....	54
Tabela 10. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem natalizumabu.....	58
Tabela 11. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru .....	61
Tabela 12. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Avonex <sup>®</sup> .....	67
Tabela 13. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Rebir <sup>®</sup> .....	70

---

Tabela 14. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem interferonu beta-1b.....	74
Tabela 15. Wycena punktowa interferonów beta oraz octanu glatirameru stosowanych w Terapeutycznym programie zdrowotnym leczenia stwardnienia rozsianego .....	76
Tabela 16. Charakterystyka problemu decyzyjnego zgodnie ze schematem PICO.....	78

## Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009
2. Anliker B, Chun J. *Lysophospholipid G protein-coupled receptors*. J Biol Chem. 2004, 279(20): 20555-8
3. Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009
4. Berkow R, red. *Podręcznik diagnostyki i terapii*. Urban & Partner, Wrocław 1995, strony 1739-42; [http://mssociety.calen/research/m edmmo-prev-may\\_02.htm](http://mssociety.calen/research/m edmmo-prev-may_02.htm) (data dostępu 25.11.2010)
5. Brinkmann V, Lynch KR. *FTY720: targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine 1-phosphate in transplantation and autoimmunity*. Curr Opin Immunol. 2002, 14(5):569-75
6. Calabresi 2005 Multiple sclerosis: *Approaches to early diagnosis and new treatment options*. Advanced Studies in Medicine 2005, 5(7): 368-75
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CDEC Final Recommendation – Fingolimod*, Common Drug Review 2011
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CEDAC Final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation – Natalizumab Resubmission*, Common Drug Review 2009
9. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J. *Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the state of Bahia, Brazil*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2006, 64 (3B): 727-30
10. Cegielska J, Kochanowski J. *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. Terapia 2006, 171: 26-30
11. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>)
12. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>)
13. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Rebif<sup>®</sup>)
14. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>)
15. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia<sup>®</sup>)
16. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>)
17. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>)

18. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15. Epub 2010 Jan 20
19. Committee to Evaluate Drugs, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario, *Recommendations and Reasons. Natalizumab*, February 2011
20. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. *Lancet* 2002; 359:1221-1231
21. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. *Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis*. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:167-171
22. Członkowska A, Mirowska-Guzel D. *Stwardnienie rozsiane. W Choroby Wewnętrzne* Szczeklika A (red) ISBN 83-7430-069-8 Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; tom 2, 1943-8
23. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Refusal of the marketing authorisation for Movelro (cladribine). Outcome of re-examination*. 2011. EMA/CHMP/51402/2011
24. Farmaceutyczna Baza Danych Bazyli; <http://bazyli.karnet.waw.pl>
25. Farmaceutyczna Baza Danych Bazyli; <http://bazyli.karnet.waw.pl>
26. Hafler D. A. *Multiple Sclerosis*. *J Clin Invest*. 2004;113(6):788–794
27. Haute Autorité de santé. *Synthèse D'avis de la Commission de la Transparence. AVONEX et REBIF, BETA FERON et EXTAVIA (interférons bêta) et COPAXONE (acétate de glatiramère), immunomodulateurs*. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese\\_davis\\_sep\\_if\\_beta\\_copaxone.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese_davis_sep_if_beta_copaxone.pdf) [data dostępu 28.12.2011]
28. Haute Autorité de santé. *Synthèse D'avis de la Commission de la Transparence. GILENYA (fingolimod), modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate*. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/gilenya\\_20-07-2011\\_synthese\\_ct-10252.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/gilenya_20-07-2011_synthese_ct-10252.pdf) [data dostępu 28.12.2011]
29. Haute Autorité de santé. *Transparency Committee. Opinion. 17 January 2007. TYSABRI*. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct\\_3657\\_tysabri\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf) [data dostępu 28.12.2011]
30. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
31. Hutchinson M. *Natalizumab therapy of multiple sclerosis*. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2010, 30 (10): 787-9

32. Jones JL, Coles AJ, *New treatment strategies in multiple sclerosis*. Experimental Neurology 2010, 225 (1): 34-9
33. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401. Epub 2010 Jan 20
34. Karlińska I, Selmaj K *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozlanym*. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2005; 39, 2: 125–33
35. Kryteria rozpoznania SM Polska strona LDN [http://www.ldn.org.pl/readarticle\\_sm.php?article\\_sm\\_id=84](http://www.ldn.org.pl/readarticle_sm.php?article_sm_id=84)
36. Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D, *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozlanym*. Terapia 2007, (189): 50-3
37. Kurtzke JE, *Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology?* Lectio Doctoralis. Neurol Sci 2000; 21:383-403
38. Losy J, Tokarz-Kupczyk E, Wyglądalska-Jemas H. *Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry 2007
39. Losy J. *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozlanego*. Aktual. Neurol. 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
40. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozlanego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
41. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann. Neurol. 2001; 50: 121-127
42. Mirowska Guzel D, Członkowska A, *Stwardnienie rozlane – nie zawsze ciężka choroba*. Terapia 2007, 189: 46-9
43. Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozlanym na lata 2006-2008, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf) data dostępu 29.11.2010
44. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society, *Treatment Recommendation for Physicians, Disease management consensus statement* [www.nationalmssociety.org](http://www.nationalmssociety.org) [data dostępu 28.12.2011]
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis*. Technology Appraisal Guidance - No.32 [data dostępu 28.12.2011]

46. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*. Clinical Guideline 8. November 2003
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/58500/58500.pdf> [data dostępu 02.04.2012]
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis*. Technology Appraisal Guidance - No.127 [data dostępu 28.12.2011]
49. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public summary document. Fingolimod, capsule, 0.5 mg (as hydrochloride), Gilenya®*. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D275F3F01E7DD168CA2578BE000C12A0/\\$File/Fingolimod%20GILENYA%20Novartis%205-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D275F3F01E7DD168CA2578BE000C12A0/$File/Fingolimod%20GILENYA%20Novartis%205-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) [data dostępu 28.12.2011]
50. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Public summary document. Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri®*. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/\\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf) [data dostępu 28.12.2011]
51. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L.C. i wsp.: *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann. Neurol. 1983; 13: 227-231
52. Potemkowski A. *Kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
53. Prescrire. *Fingolimod. Just another immunosuppressant for multiple sclerosis*. Prescrire International 2011; 20 (118): 173-177
54. Prescrire. *Glatiramer and suspected multiple sclerosis. No proven advantage*. Prescrire International 2010; 19 (108): 160
55. Prescrire. *Natalizumab: infections, hypersensitivity, etc*. Prescrire International 2011; 20 (122): 297
56. Rae-Grant A, Ontaneda D. *Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis – Current Treatment Options and Perspectives for the Future*. European Neurological Review 2010, 5(1): 78–82
57. Rejda K. *Terapie modyfikujące przebieg SM*. Manager Apteki 2010, 1
58. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego

- [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie\\_rozlane/R\\_19\\_2010\\_Tysabri\\_sm.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozlane/R_19_2010_Tysabri_sm.pdf) [data dostępu: 28.12.2011]
59. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych – Załącznik: Leczenie stwardnienia rozlanego (Dz.U. nr 269, poz. 1597)
  60. Schumacher G.A., Beebe G.W., Kibler R.F. i wsp.: *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 1122: 552-568
  61. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Avonex<sup>®</sup> Liquid (Interferon beta-1a)*, No. (58/03) [www.scottishmedicinesconsortium.org.uk](http://www.scottishmedicinesconsortium.org.uk) [data dostępu 28.12.2011]
  62. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, Fingolimod (as hydrochloride), 0,5 mg hard capsules (Gilenya<sup>®</sup>) SMC No. (763/12) [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_Gilenya\\_FINAL\\_February\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_FINAL_February_2012_for_website.pdf) [data dostępu 02.04.2012]
  63. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Interferon beta-1b 250 µg/ml solution for injection (Betaferon<sup>®</sup>)*, No. (345/07) [www.scottishmedicinesconsortium.org.uk](http://www.scottishmedicinesconsortium.org.uk) [data dostępu 28.12.2011]
  64. Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, *Resubmission natalizumab 300 mg concentrate for solution for infusion (Tysabri<sup>®</sup>)* No. (329/06) [www.scottishmedicinesconsortium.org.uk](http://www.scottishmedicinesconsortium.org.uk) [data dostępu 28.12.2011]
  65. Selmaj K. *Stwardnienie rozlane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
  66. Stasiulek M, Mycko M, Selmaj K. *Patogeneza stwardnienia rozlanego*. Polski Przegląd Neurologiczny 2005, 1(3): 92-8
  67. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozlanego; <http://www.msif.org/pl/>
  68. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego Oddział Dolnośląski; <http://www.wroclaw.ptsr.org.pl> [data dostępu 28.12.2011]
  69. Szczeklik A, red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna praktyczna, Kraków 2010, strony: 1969-72
  70. The National Centre for Pharmacoeconomics. *Cost-effectiveness of Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. September 2011*. [http://www.ncpe.ie/ru\\_docs/news\\_doc\\_106.pdf](http://www.ncpe.ie/ru_docs/news_doc_106.pdf) oraz dodatkowa informacja na stronie <http://www.ncpe.ie> [data dostępu 28.12.2011]
  71. The National Centre for Pharmacoeconomics. *Economic Evaluation of Natalizumab (Tysabri) for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis that is rapidly evolving*

*and severe or sub-optimally treated.* [http://www.nope.ie/ru\\_docs/doc\\_128.pdf](http://www.nope.ie/ru_docs/doc_128.pdf) [data dostępu 28.12.2011]

72. Uchwała nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania octanu glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>) w leczeniu stwardnienia rozsianego [http://aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_42\\_11\\_2008\\_octan\\_glatirameru\\_Copaxone.pdf](http://aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala_rk_aotm_42_11_2008_octan_glatirameru_Copaxone.pdf) [data dostępu: 28.12.2011]
73. WHO Drug Information, WHO Drug Information Vol. 24, No. 3, 2010; [http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DrugInfo2010\\_Vol24-3.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DrugInfo2010_Vol24-3.pdf)
74. Zaborski J, Członkowska A. *Stwardnienie rozsiane - próby leczenia aktywnych postaci choroby.* TERAPIA 2000, 96: 41-7
75. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – Załącznik nr 15: Leczenie stwardnienia rozsianego
76. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – Załącznik nr 1h: Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych