



INAR

INSTYTUT ARCANA

Interferon beta-1b (Betaferon[®])
w leczeniu stwardnienia rozsianego
w postaci wtórnie postępującej
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana

Ul. Plk. Ś. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel i metodyka	8
2. Populacja	9
2.1. Wnioskowane wskazanie	9
2.2. Definicje	9
2.3. Etiologii i patogeneza	11
2.4. Rozpoznanie	12
2.5. Obraz kliniczny	14
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	15
2.7. Unmet Needs – Niezaspokojone Potrzeby	18
2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	19
2.8.1. Zapadalność i rozpowszechnienie	19
3. Interwencja oceniana	23
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	23
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	24
3.1.2. Wskazania do stosowania.....	25
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania [6].....	25
3.1.4. Przeciwwskazania.....	26
3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [6].....	26
3.1.6. Interakcje [6].....	29
3.1.7. Przedawkowanie	30
3.1.8. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [6]	30
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	31
4. Interwencje opcjonalne	33
4.1. Istniejąca praktyka kliniczna	33
4.1.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	34
4.1.2. Programy lecznicze NFZ dotyczące leczenia MS w Polsce	35
4.1.3. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	35
4.2. Wybór interwencji opcjonalnych	38
4.2.1. Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem	38
4.2.2. Naturalny przebieg choroby (best supportive care)	43
4.2.3. Mitoksantron	43
4.2.4. Interferon beta-1a podawany podskórnie (Rebif®).....	45
4.2.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	47
5. Wyniki zdrowotne	48
6. Typ badania	50

7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	51
8. Piśmiennictwo	52
9. Spis tabel.....	56
10. Spis rysunków	57

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOWANE]	Analityk	Analiza problem decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analityk	Analiza problem decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Konsultant	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne

Data zakończenia analizy: kwiecień 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Bayer Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Pierwszy izolowany zespół objawów (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10 G 35)	Program lekowy: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej"
IFNB-1a	Interferon beta-1a
IFNB-1b	Interferon beta-1b
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	postać postępująco-nawracającą (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RRMS	Nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Celem analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Betaferon® lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)".

Populację docelową analizy zdefiniowano, zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Betaferon® i odpowiednio do wskazania we wniosku o refundację w ramach programu lekowego, jako dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut i EDSS >1 w okresie ostatnich 2 lat).

Polska zaliczana jest do krajów wysokiego współczynnika chorobowości na MS. Wskaźnik chorobowości w Polsce wynosi od 28 - 167 osób na 100 000 mieszkańców (od prawie 11 000 do ponad 64 000 chorych w Polsce). W opinii ankietowanego eksperta klinicznego liczba chorych na MS w Polsce wynosi [redacted] (wciąż brak reprezentatywnych dla całej polskiej populacji danych epidemiologicznych dla SM). Około 14 500 stanowi oszacowana na podstawie danych z lat 2000-2006 liczba chorych na SPMS w Polsce, z czego około [redacted] stanowią chorzy w czynnym stadium choroby na podstawie opinii eksperta. Około [redacted] chorych z SPMS z obecnymi rzutami rozpoczyna chorobę od postaci RRMS, z których szacuje się, że ok. [redacted] stanowią chorzy z EDSS w zakresie od 3 do 6,5 punktów. Dodatkowo stwierdza się, że u około 22 – 29% pacjentów z MS występują objawy umiarkowanej do ciężkiej depresji, co stanowi kryterium wykluczenia z rozpatrywanego programu lekowego.

Ocenianą interwencję stanowi leczenie rekombinowanym interferonem beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) występującym w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do iniekcji podskórnych (stosowany w dawce 250µg/ml rekombinowanego interferonu beta-1b co drugi dzień).

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że stosowanie interferonu beta-1b jest zalecane u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami (czynne stadium choroby) przez DGN/IKKMS 2014 (wytyczne niemieckie), MS Coalition 2014 (wytyczne amerykańskie), Rio 2011 (wytyczne hiszpańskie), Association of British Neurologists (ABN 2009), American Academy of Neurology (AAN 2002).

Jako komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano: naturalny przebieg choroby (placebo) mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego. [redacted]

[redacted] jako najbardziej adekwatny w analizowanej populacji pacjentów (SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonej rzutami), w której aktualnie nie ma odpowiedniej opcji terapeutycznej dla INFB-1b.

Powyzszy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [1]. Kryteria formalno-prawne [2, 3] są również spełnione (w przypadku braku technologii opcjonalnych porównanie z naturalnym przebiegiem choroby).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto, że analiza efektywności klinicznej będzie oparta na badaniach z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (pierwotne, badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją i opublikowane) oraz dodatkowo na analizach post-hoc opartych na włączonych badaniach RCT, celem przedstawienia istotnych dla analizy efektywności klinicznej wyników dotyczących ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Wybrane punkty końcowe obejmują zarówno ocenę: progresji choroby (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, potwierdzona progresja niepełnosprawności w skali EDSS, czas do wystąpienia EDSS ≥ 7 (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS), rzutów (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu, umiarkowane lub ciężkie

rzuty), odpowiedzi na leczenie, zmian w obrazie MRI, jakości życia oraz ocenę bezpieczeństwa terapii (przerwanie badania/leczenia przez pacjentów, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, ocena stanu psychicznego pacjenta (skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Index*, BDI), MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)), parametry laboratoryjne i życiowe).

I. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® w leczeniu pacjentów z wtórną postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest rekombinowany interferon beta-1b.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: badanie ankietowe, przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Badanie ankietowe dotyczące leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) [4] zostało przeprowadzone wśród czołowych polskich ekspertów i autorów wielu publikacji w tej dziedzinie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bayer Polska Sp. z o.o..

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Betaferon® (substancja czynna: rekombinowany interferon beta-1b; podskórne iniekcje), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)" [5]. Wprowadzenie nowego programu lekowego ma na celu objęcie leczeniem tych pacjentów, u których bądź nie stosowano dotychczas leczenia modyfikującego przebieg choroby (ang. *disease modifying treatment*), bądź przerwano to leczenie z powodu przejścia choroby w postać wtórnie postępującą.

Populację docelową analizy klinicznej dla rekombinowanego interferonu beta-1b, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon® [6] oraz wyżej wymienionego programu lekowego [5] stanowią dorośli pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut choroby oraz wystąpienie pogorszenia stanu chorego w skali EDSS >1 punkt niezależnie od rzutów w okresie ostatnich 2 lat). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [6].

Docelowa populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” [5]:

1. Wiek od 18 roku życia;
2. Rozpoznanie postaci wtórnie postępującej przebiegającej z rzutami; u osób, u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)– konieczne jest udokumentowanie pierwotnej diagnozy postaci RRMS i przebiegu choroby w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald¹, łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
3. EDSS 3,0 - 6,5;
4. Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Przy czym wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego definiowana jest jako faza choroby, w której stwierdza się łącznie następujące kryteria:

1. Wystąpienie pogorszenia w ciągu 2 lat o >1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów;
2. Nakładające się zaostrzenia (rzuty): co najmniej jeden rzut choroby od momentu konwersji do postaci wtórnie postępującej, jednak nie wcześniej niż w ciągu ostatnich 2 lat.

2.2. Definicje

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*; MS) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [7], [8]. Choroba może przybierać cztery główne postaci kliniczne:

- postać nawracająco-zwalniająca (ang. *relapsing remitting*; RRMS) - następujące po sobie rzuty i remisje, najczęściej występująca postać choroby (ok. 85% chorych);
- postać wtórnie postępująca (ang. *secondary progressive*; SPMS) - przebieg początkowo z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów;
- postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive*; PPMS) - przebieg od początku bez rzutów (ok. 10% chorych);
- postać postępująco-nawracającą (ang. *progressive relapsing*; PRMS) - przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego [8].

¹Polman et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria Ann Neurol 2011; 69: 292-302

Istotny jest fakt, iż 80% ogółu pacjentów cierpi na postać rzutową MS [9].

Według nowszej klasyfikacji z 2013 roku [10] stwardnienie rozsiane dzieli się na następujące fenotypy:

a) Izolowany zespół kliniczny (*ang. clinically isolated syndrome; CIS*), który jest ostrym lub podoстрыm epizodem zaburzeń ze strony układu nerwowego, wskutek powstania pojedynczej zmiany w obrębie istoty białej, powodującej pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pnia mózgu lub częściowy zespół rdzenia kręgowego. Dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, o czym decyduje obecność rzutów i/lub aktywność w obrazie MRI [10][11].

b) Postać nawracająco-zwalniająca MS – swój początek bierze z formy aktywnej CIS; podobnie jak CIS dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, a podział ten jest uzależniony od obecności rzutów i/lub aktywności w MRI [10]

c) choroba progresywna – wyróżniamy:

- postać aktywną z progresją choroby;
- postać aktywną bez progresji;
- postać nieaktywną z progresją;
- postać nieaktywną, bez progresji (stabilna forma choroby);

przy czym aktywność choroby jest determinowana przez rzuty choroby oraz/lub aktywność w obrazie MRI, a progresja choroby jest mierzona podczas oceny klinicznej przeprowadzanej co najmniej raz w roku [10].

Jeżeli progresja choroby ma miejsce od samego jej początku, wówczas mamy do czynienia z postacią pierwotnie postępującą MS, natomiast jeżeli progresja choroby następuje po uprzednim okresie rzutowym, wówczas mówimy o postaci wtórnie postępującej MS [10].

O MS wtórnie postępującym mówi się także wówczas, gdy u osób z rzutowo-remisyjnym MS występuje trwałe pogorszenie przez co najmniej sześć miesięcy, bez względu na to, czy w tym czasie pojawiają się rzuty choroby czy też nie [12]. Statystycznie u ok. 50% osób z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnym MS po średnio 10 latach rozwinię się postać wtórnie postępująca choroby. U nikogo jednak MS nie rozpoczyna się jako wtórna progresywna postać choroby [13, 14, 15]. U 85-90% pacjentów chorych na RRMS i nie poddanych terapii choroba przechodzi w postać SPMS [16]. Dodatkowo, [REDACTED]

[REDACTED] jest poprzedzona tzw. przejściowym postępującym stwardnieniem rozsianym (*ang. single attack progression multiple sclerosis; SAPMS*), które najczęściej klasyfikowane jest jako odmiana SPMS i charakteryzuje się postępującym przebiegiem choroby bez nakładających się zaostrzeń, rozpoczynającym się zazwyczaj w kilka lat po pojedynczym rzucie, z kontynuacją lub bez [11].

Według opinii jednego z ekspertów [REDACTED]

W opinii drugiego eksperta, podział SPMS jest następujący:

[REDACTED]

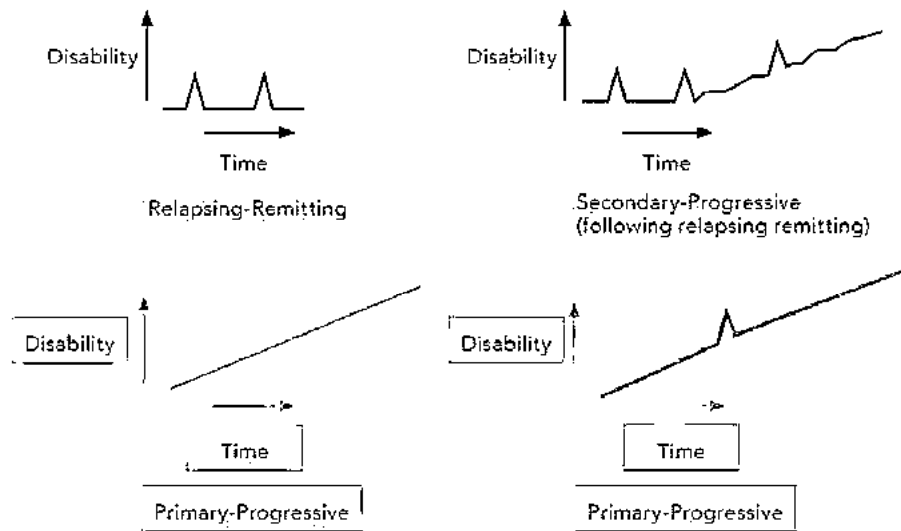
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 1. Klasyfikacja postaci MS (z publikacji Goldman 2014 [17])



Zgodnie z projektem opisu programu lekowego wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS) definiowana jest jako faza choroby, w której stwierdza się łącznie następujące kryteria:

- wystąpienie pogorszenia w ciągu 24 miesięcy o więcej niż 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów. W sytuacji, kiedy w okresie 24 miesięcy w czasie których wystąpiła progresja w skali EDSS miał miejsce rzut choroby, konieczne jest wykazanie braku postępu choroby związanego z rzutem poprzez udokumentowanie braku wzrostu punktacji w skali EDSS po ustąpieniu objawów rzutu;
- nakładające się zaostrzenia (rzuty): co najmniej jeden rzut choroby od momentu konwersji do postaci wtórnie postępującej, jednak nie wcześniej, niż w ciągu ostatnich 2 lat [5].

Należy zwrócić uwagę, iż analizowana populacja stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, którzy znajdują się w początkowym stadium wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (czynne stadium choroby) przebiegającym z rzutami.

2.3. Etiologia i patogeneza

Stwardnienie rozsiane jest chorobą neuroimmunologiczną, w której podstawową przyczynę zmian chorobowych stanowi stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego [8]. Etiologia MS nie została do tej pory poznana, jest ona złożona i może wiązać się z wieloma różnymi czynnikami działającymi jednocześnie lub kaskadowo, prowadząc do rozwoju choroby [18]. MS jest charakteryzowane przez dwie oddzielne fazy: fazę zapalną, w której ogniskowe zmiany zapalne są odpowiedzialne za kliniczne objawy choroby oraz fazę neurodegeneracyjną, która skutkuje postępującą niepełnosprawnością [19].

Powszechnie uważa się, że do rozwoju MS dochodzi w wyniku zaburzenia kontroli i równowagi adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Przypuszcza się, że kluczowy udział w procesie demielinizacji mają zaburzenia odpowiedzi komórkowej realizowane przez limfocyty TCD4+. Ponadto w rozwoju i progresji choroby podkreśla się rolę cytotoksycznych limfocytów TCD8+ oraz regulatorowych komórek CD4+ CD25^{hi} [20].

Przyczyn inicjacji zmian chorobowych w MS poszukuje się wśród czynników genetycznych związanych z układem HLA, genami dla receptorów komórek T (TCR), a także endogennymi retrowirusami obecnymi w ludzkim genomie (HERV) [18].

Badania wskazują na fakt, że MS jest heterogennym schorzeniem z różnorodnymi wzorcami zmian demielinizacyjnych. Patologiczne podtypy stwardnienia rozsianego wydają się być związane z różnymi

mechanizmami odpowiedzi immunologicznej, wliczając w to: przeciwciała, układ dopełniacza, cytotoksyczność komórek T oraz aktywację makrofagów. Do tej pory nie wyjaśniono, czy wspomniane podtypy reprezentują różne stadia choroby czy też różne jej warianty. Postać SPMS oraz RRMS są związane z podtypami I, II i III choroby oraz obie postaci MS nie są związane z podtypem IV choroby, co sugeruje, że pomiędzy wymienionymi postaciami nie ma znaczących różnic – przynajmniej na poziomie histopatologicznym [19].

Podczas analizy patogenetyki choroby pod uwagę brane są także czynniki środowiskowe, takie jak infekcje bakteryjne, grzybicze czy też wirusowe, a ponadto analizowany jest potencjalny udział witaminy D w rozwoju choroby [18].

W przeciwieństwie do postaci nawracająco-zwalniającej stwardnienia rozsianego, postać wtórnie postępująca MS charakteryzuje się zmniejszaniem stanu zapalnego wraz z czasem trwania choroby [21]. Postać postępująca stwardnienia rozsianego jest związana z postępem procesów degeneracyjnych, a nie zapalnych, jak w przypadku RRMS [22]. Patogeneza SPMS do tej pory jest mało zrozumiała [19].

Stwardnienie rozsiane nie jest uważane za chorobę dziedziczną, jednak dostępne są dane wskazujące na udział czynników genetycznych w predysponowaniu na zachorowanie na MS. W badaniach przeprowadzonych na rodzinach i bliźniakach wykazano 40-krotnie zwiększoną podatność na zachorowanie wśród krewnych pierwszego stopnia. Obecnie szczególne zainteresowanie badaczy jest skierowane na region chromosomu 6, w którym znajdują się geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA) [8].

Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu ukazania jak zależności czynników genetycznych i środowiskowych prowadzą do rozwoju MS.

2.4. Rozpoznanie

Istotną kwestią w przypadku stwardnienia rozsianego jest wczesne rozpoznanie choroby, dzięki któremu możliwe jest dokładniejsze określenie rokowania pacjenta oraz jego ewentualną kwalifikację do poddania terapii immunomodulującej, która jest najbardziej skuteczna na wczesnych etapach choroby [23, 24]. Rozpoznanie stwardnienia rozsianego jest skomplikowane ze względu na bardzo zróżnicowane objawy i dynamikę przebiegu choroby oraz na brak wystarczająco czułego i specyficznego pojedynczego testu klinicznego czy badania laboratoryjnego. Z wyżej wymienionych powodów konieczne stało się opracowanie ogólnego schematu diagnostycznego uwzględniającego dane z badania klinicznego pacjenta oraz wyniki odchyleń pochodzące z badań laboratoryjnych pacjenta.

W roku 2000 *International Panel on MS Diagnosis* pod kierunkiem W. Jana McDonalda opracował nowe kryteria rozpoznania MS, które zostały opublikowane w 2001 r. w *Annals of Neurology* i są powszechnie znane pod nazwą kryteriów McDonalda [23, 25].

Aby postawić diagnozę stwardnienia rozsianego konieczne są dowody na rozsianie w czasie i przestrzeni zmian demielinizacyjnych typowych dla tej choroby, a także wykluczenie innych możliwych przyczyn danego stanu klinicznego [25]. Kryteria McDonalda włączają do schematu diagnostycznego obrazowanie mózgowia i rdzenia kręgowego metodą tomografii rezonansu magnetycznego (MR), co przyspiesza i znacznie usprawnia rozpoznanie rozsiania w czasie i w przestrzeni. Dodatkowo kryteria umożliwiają i ułatwiają rozpoznanie choroby w konkretnych sytuacjach klinicznych, takich jak jednoobjawowa postać sugerująca MS (pierwszy izolowany zespół objawów, ang. CIS - *clinically isolated syndrome*), typowa rzutowo-remisyjna postać MS oraz przewlekłe postępująca postać MS [25].

Stwardnienie rozsiane klasyfikowane jest początkowo jako jedno lub wielogniskowe. Dopiero na podstawie tej klasyfikacji planuje się dalszy schemat rozpoznania. Kryteria McDonalda przyjmują także wariant rozpoznania „możliwe MS” (ang. *possible MS*), brany pod uwagę w sytuacji, kiedy pacjent z odpowiednią dla MS prezentacją kliniczną nie był dotąd poddany szczegółowej ocenie klinicznej lub gdy wyniki jego badań nie spełniły wszystkich koniecznych kryteriów rozpoznania choroby [25].

W 2005 roku powstała pierwsza rewizja kryteriów McDonalda [26, 27], a kolejne w 2008 i 2010 roku [28, 29]. Eksperti potwierdzili ważność pierwotnych kryteriów z 2001 r. i ich aktualizacji z 2005 r. Zalecili jednak stosowanie najnowszych kryteriów z 2010 roku uwzględniających dane uzyskane przez międzynarodową grupę

badawczą MAGNIMS, która zwraca szczególną uwagę na posługiwanie się oraz interpretację obrazów dotyczących zmian demielinizacyjnych w przestrzeni oraz w czasie. Rewizja z 2010 roku miała również na celu zwrócenie uwagi na populację pacjentów pediatrycznych oraz populację azjatycką i latynoamerykańską [28, 25]. Poniższa tabela powstała w oparciu o rewizję kryteriów McDonald'a z 2010 roku [28].

Tabela 1. Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a [28].

Objawy kliniczne	Niezbędne do diagnozowania informacje dodatkowe
≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód wskazujący na obecność ≥ 2 ognisk lub obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska z rozsądnym udokumentowaniem wcześniejszych rzutów	brak
≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska	Rozpowszechnienie w przestrzeni: ≥ 1 ognisko T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy) lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN
1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód ≥ 2 ognisk	Rozpowszechnienie w czasie: Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut
1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska (CIS)	Rozpowszechnienie w przestrzeni i czasie: W przestrzeni ≥ 1 ognisko T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy); lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN W czasie Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na MS (PPMS)	1 rok progresji choroby (ocena prospektywna lub retrospektywna) plus 2 z 3 poniższych kryteriów: 1. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w mózgu w oparciu o ≥ 1 ognisko T2 w typowych dla MS regionach OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy). 2. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w rdzeniu kręgowym w oparciu o ≥ 2 ognisk T2 w rdzeniu. 3. Pozytywny CSF (izoelektryczny dowód w odniesieniu do oligoklonalnych prązków i/lub podniesionego indeksu IgG).

Badanie rezonansu magnetycznego (MRI) to obecnie podstawowa metoda diagnostyczna MS, która umożliwia monitorowanie postępu choroby w nieinwazyjny sposób. Od wielu lat MRI stanowi najbardziej czuły test diagnostyczny w wykrywaniu MS. Badanie rezonansu magnetycznego umożliwia zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% chorych z klinicznymi objawami choroby. Można dzięki niemu ocenić zarówno lokalizację zmian jak i ich charakter. Zmiany demielinizacyjne obrazują się jako ogniska o podwyższonej intensywności sygnału (hiperintensywne) na obrazach PD/T2-zależnych, które mogą występować w każdym obszarze mózgu, najczęściej jednak występują przykomorowo, w obrębie ciała modzelowatego, i podkorowo. Widoczne podczas badania MRI zmiany mają złożony obraz patologiczny – w ich obrębie mogą być obecne zarówno cechy demielinizacji jak i zapalenia lub uszkodzenia i utraty aksonów. Aby otrzymać dodatkowa informacje na temat charakteru zaobserwowanych zmian, należy wykonać badanie MRI z podaniem kontrastu [30, 31].

Przy klinicznym podejrzeniu MS lub stwierdzeniu nieprawidłowości istoty białej w MRI rozpoznanie różnicowe powinno uwzględniać:

- zakażenia (bakteryjne: kiła, borelioza; wirusowe: HIV, HTLV I i II);
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń pierwotne i wtórne, malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, migrenę);
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgów szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak);
- sarkoidozę;
- leukodystrofie (np. metachromatyczna, adrenoleukodystrofia);
- starcze zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola w MRI [7].

Ze względu na złożoność obrazu MRI u chorych na MS, w latach 1997 i 2000 opracowano rezonansowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego na podstawie badania MRI, które zalecane są przez Międzynarodowy Panel Ekspertów jako obowiązujące w diagnostyce MS. Na ich podstawie obraz MRI wskazuje na proces demielinizacyjny, jeżeli spełnione są trzy z poniższych kryteriów:

- obecna jest jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu kontrastowemu lub obecnych jest 9 zmian hiperintensywnych na obrazach T2-zależnych, jeżeli nie ma zmian wzmacniających się;
- przynajmniej jedna zmiana zlokalizowana jest podkorowo;
- przynajmniej jedna zmiana położona jest podnamiotowo;
- obecne są co najmniej trzy zmiany położone przykomorowo [30].

Jeżeli chodzi o postać wtórnie-postępującą MS, diagnoza choroby jest złożona i skomplikowana, ponieważ nie zawsze możliwe jest stwierdzenie kiedy ktoś przechodzi ze stanu MS rzutowo-remisyjnego do wtórnie postępującego - u niektórych pacjentów następują nawroty choroby z towarzyszącym dodatkowym osłabieniem organizmu, podczas gdy u innych nie ma dodatkowych problemów [32]. W diagnostyce mogą pomóc: dokładna analiza historii zmian objawów choroby danej osoby, badanie neurologiczne, powtórzenie badań za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) [33], jednakże nie ma żadnych biomarkerów czy zdefiniowanych objawów klinicznych, które wskazywałyby z 100% pewnością na jedną z dwóch postaci choroby. Zwykle aby stwierdzić postać wtórnie postępującą MS, pacjenta należy wnikliwie obserwować przez 6 miesięcy do roku [12].

2.5. Obraz kliniczny

Charakterystyczny dla stwardnienia rozsianego jest autoimmunologiczny proces demielinizacyjny, który obejmuje różne rejony ośrodkowego układu nerwowego w różnych punktach czasowych. Około 85% chorych na MS stanowią pacjenci cierpiący na rzutowo-remisyjną postać choroby. Pierwszy rzut MS to najczęściej jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół objawów uszkodzenia pnia mózgu lub częściowe zapalenie rdzenia kręgowego – epizody kliniczne tego typu nazywamy pierwszym izolowanym zespołem objawów (ang. *clinically isolated syndrome*, CIS). Nie zawsze prowadzą one jednak do rozwoju stwardnienia rozsianego [25].

U chorych na MS różnorodne objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem. Na początku choroby najczęściej pojawiają się objawy tj.: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny, zaburzenia równowagi i chodu, utrata wzroku w jednym oku, podwójne widzenie, postępujące osłabienie, ostre zapalenie

rdzenia kręgowego, objaw Lhermitte'a, zaburzenia czucia w obrębie twarzy, dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu [7]. Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki objawów MS.

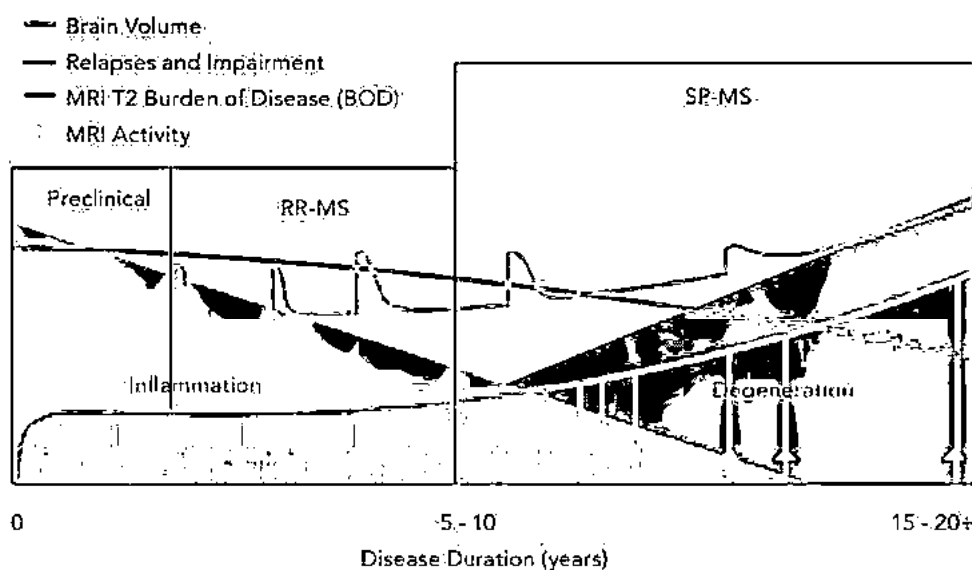
- Zaburzenia widzenia - występują u ponad połowy chorych. Jeżeli przyczyną jest ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, wówczas u większości osób objawy ustępują w ciągu 2-3 miesięcy, ale mogą się też utrzymywać nawet przez rok. W rzadkich przypadkach dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego i ślepoty. Jeżeli pogorszenie widzenia jest spowodowane zaburzeniem czynności mięśni okoruchowych, wówczas wskutek niedowładu, rzadko porażenia, objawia się zezem lub podwójnym widzeniem;
- Uszkodzenia dróg piramidowych - konsekwencją jest m.in.: niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego, wygórowane odruchy ścięgna;
- Objawy mózdkowe – należą do nich: zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia, drżenie głowy i dyzartria, nieukładowe zawroty głowy i oczopląs;
- Zaburzenia czucia – szczególnie w obrębie kończyn, są pierwszym objawem MS u około 1/3 chorych, do tej grupy objawów zaliczane są parestezje oraz objawy Lhermitte'a;
- Ból – jest częstym objawem w przebiegu MS, może być spowodowany zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych lub spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Czasami u chorych występuje neuralgia nerwy trójdzielnej i nietypowy ból twarzy;
- Zaburzenia czynności poznawczych – w tym m.in.: pogorszenie pamięci, spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne;
- Zaburzenia psychiczne – np. epizody depresji, zaburzenia nastroju, nieadekwatne do sytuacji śmiech lub płacz;
- Zmęczenie – charakterystyczne dla większości chorych we wszystkich fazach choroby, zwykle występuje w godzinach popołudniowych, może być pierwszym objawem choroby;
- Zaburzenia oddawania moczu i stolca – trudności związane z zapoczątkowaniem mikcji, nietrzymanie moczu, zaparcia. W przypadku zaburzeń oddawania moczu w późniejszym okresie choroby często dochodzi do dyssynergii, czyli skurczu zwieracza w trakcie skurczu wypieracza;
- Zaburzenia czynności seksualnych – spowodowane najczęściej zmęczeniem, zaburzeniami czucia, obniżeniem libido, spastycznością mięśni [7].

2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg stwardnienia rozsianego zależy głównie od wieku zachorowania oraz jego postaci [34]. Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu [7].

Rozwój postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego jest nieprzewidywalny a sama diagnoza choroby jest trudna i wymaga obserwacji pacjenta przez okres 6 miesięcy do pół roku [35]. W przypadku wtórnie i pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego aktualnie rokowanie jest niepomyślne - nie ma sprawdzonych terapii, które hamowałyby skutecznie progresję choroby [36]. W przypadku wystąpienia rzutu MS poprawę uzyskuje się u 85% chorych z rzutowo-remisyjną MS oraz u 50% chorych z MS w postępującej fazie choroby. Około 60% pacjentów po 15 latach trwania choroby porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować. MS przebiega łagodnie (po 10 latach trwania choroby stabilne EDSS ≤ 3) w 10-30% przypadków [7].

Rysunek 2. Zmiany wyników pomiarów klinicznych i wyników MRI w trakcie progresji MS (Goldman 2014 [17])



Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie w MS zalicza się: płeć męską, wiek (zachorowanie po 40. roku życia), wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępującą postaci choroby, dużą częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby [7].

W postaci rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej negatywnymi czynnikami prognostycznymi są: wystąpienie progresji, większa liczba rzutów, większa niepełnosprawność w ciągu pierwszych 5 lat, krótkie odstępy między rzutami i zaangażowanie większej liczby układów funkcjonalnych układu nerwowego. Dodatkowymi negatywnymi czynnikami są także: krótki czas wystąpienia progresji w postaci wtórnie postępującej i szybka niepełnosprawność w pierwszych 5 latach w postaci pierwotnie postępującej [34]. Postać rzutowo-remisyjna nie musi przechodzić w postać postępującą – przypuszcza się, że początek progresji bardziej zależy od wieku pacjenta niż od przebiegu choroby przed progresją. W opóźnieniu niepełnosprawności w stwardnieniu rozsianym duże znaczenie ma aktywność fizyczna [34].

Najistotniejsza i najczęściej stosowana skala przeznaczona do monitorowania postępu MS oraz oceny stopnia niepełnosprawności to rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Score*). Jest to 10-punktowa skala samooceny. Szczegółowy opis skali znajduje się w tabeli II.

Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [37].

Stopień	Wynik
0.0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS)
1.0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)

4.0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4.5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3)
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwo ma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

2.7. Niezaspokojone Potrzeby Zdrowotne

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacznie zaburza życie chorego i pogarsza jego sprawność funkcjonalną we wszystkich aspektach życia codziennego. Już samo zdiagnozowanie MS jest trudne do zaakceptowania przez pacjenta i wpływa na dalsze funkcjonowanie w życiu codziennym. Dlatego u chorych obserwuje się nerwowość i stres, co z kolei doprowadza do gwałtownych zmian względem własnej oceny [38]. Chorzy na MS cechują się negatywną samooceną, niskim poziomem samoakceptacji i odrzucającą postawą wobec własnej osoby. Jest to skutkiem deficytów ruchowych i bolesnego doświadczenia bezsilności [38].

Chorzy często doświadczają: nieprzyjemnych w subiektywnym odczuciu oraz nieprzewidywalnych objawów choroby, skutków ubocznych działania leków, pogarszania się poziomu sprawności fizycznej, jak również trudnego do przestrzegania reżimu terapeutycznego. Społeczne konsekwencje choroby to: konieczność zmiany planów życiowych, obniżenie dochodów, pojawienie się problemów w związkach czy w relacjach z najbliższymi, rezygnacja z hobby czy ograniczenie samodzielności wykonywania czynności dnia codziennego. Psychologiczne trudności występują znacznie częściej w przypadku MS, aniżeli w populacji zdrowej czy podobnej populacji reprezentatywnej dla innej choroby przewlekłej [39].

Osoby, których dotyka MS ograniczają relacje interpersonalne i kontakty towarzyskie, a w czasie zaostrzenia choroby izolują się i wybierają ucieczkę w świat marzeń i fantazji, co w konsekwencji prowadzi do dalszego ograniczenia własnych przeżyć, gorszego radzenia sobie z rzeczywistością oraz pogłębienia trudności adaptacyjnych. Podczas rzutu dodatkowo nasilają się negatywne odczucia, które związane są z własną osobą. W okresie remisji chorzy nie izolują się, są bardziej otwarci i spontaniczni, a wręcz chcą być w centrum zainteresowania i aktywnie uczestniczą w życiu [38]. We wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS), występuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego początkowo przebiegające z rzutami, ale niezależne od nich, a następnie bez wyraźnie zaznaczonych rzutów. Chorzy z SPMS nie mają przed sobą perspektyw poprawy ich stanu klinicznego z uwagi na brak terapii, która umożliwiłaby na wyleczenie choroby lub zatrzymanie jej postępu. Te wszystkie czynniki powodują, iż jakość życia chorego na SPMS zwłaszcza w takich sferach jak fizyczna, psychospołeczna i emocjonalna ulega ciąglemu pogorszeniu w miarę wzrastającej niepełnosprawności.

W przypadku MS, a więc i SPMS nie ma możliwości leczenia przyczynowego, co powoduje zwiększanie się liczby objawów, przy czym ich nasilenie może stopniowo narastać [7, 18], prowadząc do postępującej i zaawansowanej niepełnosprawności [39].

Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą śmiertelną, ale prowadzi do postępującej niepełnosprawności i związanych z nią powikłań, które stanowią zagrożenie dla życia. Należą do nich:

- przewlekła niewydolność nerek związana z zaburzeniami trzymania moczu (objaw MS);
- odleżyny będące konsekwencją niepełnosprawności;
- zachyłkowe zapalenie płuc;
- samobójstwo, depresja, która jest zarówno objawem samej choroby, jak i wynikiem postępu niepełnosprawności (osoby chore na MS 7-krotnie częściej niż reszta społeczeństwa popełniają samobójstwo) [40].

Pomimo faktu, że MS nie wpływa znacząco na długość życia, to jednak postęp niepełnosprawności u większości chorych prowadzi do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Tylko około 10% chorych ma tzw. łagodną postać MS, która daje szansę na uniknięcie niepełnosprawności [40, 42]. Co druga osoba poruszająca się na wózku inwalidzkim jest chora na MS [42].

Przez ostatnie 20 lat nastąpił postęp w leczeniu RRMS przy zastosowaniu leków oddziałujących na zaburzenia związane z układem odpornościowym, jednak wszystkie próby kliniczne sprawdzające skuteczność tych leków w terapii PPMS zakończyły się niepowodzeniem, a w przypadku postaci wtórnie postępującej choroby aktualnie jest

mało dowodów, które wskazywałyby na skuteczność tej grupy leków [43]. W leczeniu stwardnienia rozsianego wciąż brak jest opcji terapeutycznych, które zatrzymałyby progresywny bieg choroby. Brak jest również terapii, które wykazywałyby działanie naprawcze/regenerujące neuronów, oligodendrocytów oraz komórek glejowych [41].

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS, jednakże opcja ta aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w tej grupie pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” interwencja ta figuruje, ale jedynie dla pacjentów z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby). Dostępny jest również inny program lekowy dla tej samej grupy pacjentów z RRMS, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego w ramach którego finansowane są fingolimod i natalizumab. Pacjenci z SPMS są zwykle pozostawiani bez leczenia lub poddani leczeniu objawowemu,

Zatem wprowadzenie programu lekowego dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego umożliwiłoby wprowadzenie interferonu beta-1b do ścieżki terapeutycznej pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, co niewątpliwie wpłynęłoby na jakość życia (QoL) tych pacjentów. Z uwagi na trwale pogarszającą się jakość życia pacjentów z SPMS, opóźnienie tego pogorszenia QoL dzięki terapii interferonem beta-1b miałyby ogromne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

W porównaniu z Polską w krajach europejskich dostępność leczenia jest na dużo wyższym poziomie. W większości krajów Unii Europejskiej leczenie ma zapewnione ok. 30% chorych, a w USA około 45%. Polska plasuje się wśród krajów europejskich, na przedostatnim miejscu pod względem dostępności do terapii.

2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.8.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba dotycząca zwykle przedstawicieli rasy białej, rozwijająca się głównie u osób w przedziale wiekowym 20-40 lat [7, 44]. Częstość występowania MS wzrasta w krajach oddalonych od równika – największą liczbę chorych odnotowano w klimacie umiarkowanym [42].

Kobiety chorują na MS 2-3 razy częściej niż mężczyźni, a średni wiek wystąpienia choroby jest u kobiet o 5 lat wcześniejszy niż u mężczyzn [7, 45]. Jeżeli chodzi o postać wtórnie postępującą, to ma ona swój początek (po przekształceniu z postaci RRMS) zwykle u osób ze średnią wieku: 40-44 lata [45]. Średni czas przeżycia od chwili zachorowania na MS wynosi 35-40 lat [46]. Należy podkreślić, że określenie tej populacji jest bardzo trudne nie tylko ze względu na brak aktualnych badań, ale przede wszystkim ze względu na istotnie zróżnicowaną wśród pacjentów dynamikę rozwoju stwardnienia rozsianego. Prawie zawsze SPMS rozwija się po wcześniejszym występowaniu RRMS, natomiast tempo ewolucji choroby zależy m.in. od wieku, w którym rozpoczęła się choroba i czasu trwania leczenia. Wiadomo, że średnio po 5-7 latach w postaci RRMS choroba przechodzi w postać SPMS [44].

Ze względu na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych obejmujących cały kraj, wskaźnik chorobowości w Polsce waha się w przedziale 45-92 osób na 100 000 mieszkańców. Polska zaliczana jest więc do krajów wysokiego współczynnika chorobowości [47]. Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce [48], chorzy na postać wtórnie-postępującą MS stanowili 16,8%, z kolei postać nawracająco-zwalniającą MS miało 70,5% chorych, postać pierwotnie postępującą – 8,4%, a u 2,5% chorych rozpoznano łagodną odmianę stwardnienia rozsianego (autorzy wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji z RRMS i niedoszacowanie pozostałych). Autorzy publikacji ustalili także, że okres od pierwszych objawów MS do ustalenia rozpoznania wynosił średnio 2,6 roku. Średni stopień niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł $3,3 \pm 2,2$; w 6,4% przypadków chorych odnotowano rodzinne występowanie stwardnienia rozsianego [48]. Według danych z 2011 roku w Polsce liczba chorych na MS wynosiła 38050 [42]. Średnia zapadalność na MS na świecie jest trudna do oszacowania ze względu na fakt, że wartość współczynnika

zapadalności na chorobę zależy od szerokości geograficznej. Na podstawie obszernej meta analizy z 2008 roku wykazano, że w latach 1966 -2007 współczynnik zapadalności na MS na 100 000 mieszkańców można szacować na 3,6 (95% przedział ufności (95% CI) 3,0 – 4,2) wśród kobiet i 2,0 (95% CI 1,5 – 2,4) wśród mężczyzn [49]. Szacunkowo na świecie na stwardnienie rozsiane choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie [42]. Dane dotyczące populacji dzieci chorych na stwardnienie rozsiane zwykle opierają się na retrospektywnych badaniach bądź oszacowaniach przeprowadzonych dla populacji osób dorosłych. Według najnowszych danych zapadalność na MS waha się od 2 do 10 przypadków na 100 000 osób, dodatkowo stwierdzono, że u 2-10% pacjentów chorych na MS choroba rozwinęła się przed 18 rokiem [50]. MS nie jest chorobą dziedziczną, jednakże wykazano, że prawdopodobieństwo zachorowania na stwardnienie rozsiane członka rodziny chorego jest większe (0,8-3% w zależności od charakteru pokrewieństwa z chorym; w przypadku bliźniąt jednojajowych wynosi 25%), niż u osoby niezwiązanej z chorobą (0,001%) [46]. Z uwagi na duże rozbieżności danych epidemiologicznych stwardnienia rozsianego (od 28 do 167 osób na 100 000 mieszkańców) oparto się na opinii eksperta klinicznego, według którego liczba chorych na MS w Polsce wynosi [51]. (wciąż brak reprezentatywnych dla całej polskiej populacji danych epidemiologicznych dla SM)[51].

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczebność populacji chorych na MS w Polsce w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy przy uwzględnieniu współczynnika chorobowości na poziomie 95/100 000 osób [51].

Tabela 3. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji w 2015 – 2019r. [51]

Rok	Populacja ogólna	Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce
2015	38 419 004	36 459 (=38 419 004 × 95/100 000)
2016	38 369 391	36 412 (=38 369 391 × 95/100 000)
2017	38 315 455	36 361(=38 315 455 × 95/100 000)
2018	38 259 528	36 308(=38 259 528 × 95/100 000)
2019	38 200 553	36 252 (=38 200 553 × 95/100 000)

Poniższa tabela przedstawia liczebność populacji osób z MS w postaci SPMS oszacowaną w odnalezionych pracach dotyczących epidemiologii SM. W analizie BIA za liczebność populacji osób z SPMS przyjęto średnią z przedstawionych w tabeli wartości [51].

Tabela 4. Oszacowanie populacji chorych na SPMS w Polsce w 2015 r. [51]

Odsetek	Liczba chorych z SPMS	Źródło
16,80%	6 125	Kułakowska 2010
32,00%	11 667	Pugliatti 2006
40,00%	14 584	Thomas 2000
40,60%	14 803	Łobińska 2004
40,91%	14 916	Potemkowski 2001
44,90%	16 370	Potemkowski 2001
Średnia	14 438	(z wyłączeniem wartości skrajnej z pracy Kułakowska 2010: sami autorzy badania wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji pacjentów z RRMS oraz niedoszacowanie pozostałych)

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowaną w BIA populację chorych na SPMS w latach 2016-2019 [51].

Tabela 5. Oszacowanie populacji chorych na SPMS w Polsce w latach 2016 - 2019r. [51]

Rok	Liczba chorych z SPMS
2016	14 449
2017	14 429
2018	14 408
2019	14 386

Uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia z programu lekowego zaproponowanego przez producenta oszacowanie populacji docelowej przedstawia się następująco:

Tabela 6. Oszacowanie populacji docelowej – chorzy na czynną postać SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego

Parametr	Dane	Liczba chorych w 2016 roku	Źródło / Komentarz
Chorzy na MS w Polsce	–	36 412	Patrz Tabela 3
Chorzy na SPMS w Polsce	–	14 449	Patrz Tabela 5
Chorzy w czynnym stadium SPMS	■	■	Opinia Eksperta
Chorzy z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS	■	■	Opinia Eksperta
Chorzy z SPMS w stanie EDSS 3,0-6,5	■	■	Na podstawie rozkładu pacjentów z SPMS ze względu na stopień niepełnosprawności EDSS podanego przez Eksperta
Pacjenci bez objawów ciężkiej depresji	74,5% (=100% – 25,5%)	2 575 (=3 456 x 74,5%)	Na podstawie pracy "Epidemiologia stwardnienia rozsianego" u ok. 22% pacjentów z MS występuje ciężka depresja (której czasem towarzyszą próby samobójcze). Ponadto w pracy <i>Depression in multiple sclerosis: a review</i> , R J Siegert, D A Abernethy podano, że u około 29% pacjentów z SM stwierdza się umiarkowaną do ciężkiej postaci depresji.
Chorzy z SPMS potencjalnie kwalifikujący się do zastosowania produktu Betaferon® w ramach Programu Lekowego (przy założeniu włączenia pacjentów z wystąpieniem progresji w ciągu 24 miesięcy o co najmniej 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów)	■	■	Opinia Eksperta
Chorzy z SPMS potencjalnie kwalifikujący się do zastosowania produktu Betaferon® w ramach Programu Lekowego (przy założeniu włączenia pacjentów z wystąpieniem progresji w ciągu 24 miesięcy o więcej niż 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów)	■	■	Opinia Eksperta
Liczebność populacji docelowej (chorzy na czynną postać SPMS spełniający wszystkie kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego)		1 094	

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach 2016, 2017, 2018 i 2019 na podstawie BIA przedstawiono w tabeli poniżej [51].

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (2016-2019)

Rok	2016	2017	2018	2019
Liczebność populacji docelowej – Analiza podstawowa	972	972	972	972
Liczebność populacji docelowej – Scenariusz minimalny	850	850	850	850
Liczebność populacji docelowej – Scenariusz maksymalny	1 094	1 094	1 094	1 094

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Betaferon® występujący w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do iniekcji podskórnych (250µg/ml rekombinowanego interferonu beta-1b po rozpuszczeniu) stosowany co drugi dzień.

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny, Interferony, kod ATC: L03AB08 [6]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako INFB-1b. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Betaferon® na terytorium Unii Europejskiej [6].

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne [6]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Betaferon®
Substancja czynna	Rekombinowany interferon beta-1b
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Rekombinowany interferon beta-1b** 250 µg (8,0 milionów IU)/ml po rozpuszczeniu. Fiolka Betaferonu zawiera 300 µg (9,6 milionów IU) rekombinowanego interferonu beta-1b. Fiolka (z proszkiem do przygotowania roztworu do wstrzykiwań) zawiera substancje pomocnicze: ludzką albuminę i mannitol; Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu 5,4 mg/ml): chlorek sodu i woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Sterylny proszek barwy białej do białawej
Rodzaj i zawartość opakowania*	Fiolka (z proszkiem do sporządzania roztworu do iniekcji): przezroczysta fiolka 3ml (szkło typu I) z butylowym gumowym korkiem (typ I) i aluminiowym kapslem; Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml, (0,54% m/v)): Ampułkostrzykawka 2,25 ml (szkło typu I) zawierająca 1,2 ml rozpuszczalnika; Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę, 1 łącznik fiolki z igłą oraz 2 waciki nasączone alkoholem; Są różne rozmiary opakowań (5 lub 15 lub 14 lub 12 oddzielnych pojedynczych opakowań, 2-miesięczne opakowanie z 2x14 pojedynczych opakowań, 3-miesięczne opakowania z 3x14 lub 3x15 pojedynczych opakowań oraz zestaw do stopniowego zwiększania dawki składający się z 4 potrójnych opakowań odpowiednio oznaczonych różnymi kolorami i ponumerowanych: żółte z nr. 1 (1., 3., 5. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,25 ml), czerwone z numerem 2 (7., 9., 11. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,5 ml), zielone z nr 3 (13., 15., 17. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,75 ml), niebieskie z numerem 4 (19., 21., 23. dzień leczenia; strzykawka ze skalą od 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml do 1,0 ml)) [^]
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/95/003/003 ^{^^} , EU/1/95/003/004 ^{^^} , EU/1/95/003/005, EU/1/95/003/006, EU/1/95/003/007, EU/1/95/003/008, EU/1/95/003/009, EU/1/95/003/010, EU/1/95/003/011, EU/1/95/003/012
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30 listopad 1995 / 31 styczeń 2006 (EU)
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	26 sierpień 2014

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie;

**Wyprodukowany metodą inżynierii genetycznej ze szczepu *Escherichia coli*;

[^] Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

^{^^}Dotyczyły opakowań po 5 fiolek z proszkiem i 5 ampułkostrzykawek 1,2 ml zawierające 1,2 ml rozpuszczalnika oraz po 15 fiolek z proszkiem i 15 ampułkostrzykawek 1,2 ml zawierające 1,2 ml rozpuszczalnika

Po raz pierwszy interferon beta-1b został dopuszczony do obrotu w 1993 roku na terenie US przez FDA (Betaseron®) oraz 30 listopada 1995 roku na terenie Unii Europejskiej przez EMA (Betaferon®) we wskazaniu: leczenie pacjentów ambulatoryjnych z RRMS (nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozsianego) [6, 62]. Betaferon® był pierwszym lekiem, który uzyskał licencję na leczenie stwardnienia rozsianego. W styczniu 1999 roku EMA rozszerzyło wskazania leku Betaferon® o leczenie wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS), a w 2003 roku FDA wydało pozwolenie w leczeniu rzutowej postaci MS (w tym SPMS) [52, 53].

W czerwcu 2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie we wszystkich krajach UE, na stosowanie Betaferonu w rozszerzonym wskazaniu z włączeniem leczenia pacjentów z pierwszym klinicznym zdarzeniem sugerującym MS [54]. Podobnie, w Kanadzie i Australii dopuszczono lek Betaferon® do obrotu także w ww. rozszerzonym wskazaniu odpowiednio w 2006 roku [55]. Natomiast w październiku 2006 roku FDA rozszerzyło wskazanie leku Betaseron® (inna nazwa leku Betaferon® w US) włączając pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego klinicznego epizodu MS udokumentowanego badaniem MRI [56].

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest rekombinowany interferon beta-1b.

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach *in vivo* u ludzi [6].

Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Łączy się z komórkami ludzkimi za pomocą swoistego receptora na ich powierzchni. Do biologicznych wskaźników działania interferonu należą m.in. neopteryna i β_2 -mikroglobulina. Po podaniu pojedynczej dawki aktywność wewnątrzkomórkowa i w surowicy 2-5A syntetazy oraz stężenia neopteryny i β_2 -mikroglobuliny w surowicy zwiększają się w ciągu doby [57].

Interferon beta-1b jest wytwarzany metodą określaną jako „technologia rekombinacji DNA”. Interferon beta-1b jest produkowany przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiający jej wytwarzanie tej substancji. Zastępczy interferon beta-1b działa w taki sam sposób, jak naturalny interferon-beta wytwarzany przez organizm [58].

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [6].

Dostępność biologiczna interferonu beta-1b po podaniu s.c. wynosi 50%, a t_{max} 1–8 h, $t_{1/2}$ – 5 h. Odpowiedź biologiczna zwiększa się już 6 h po podaniu 1. dawki, osiąga maksimum po 40–124 h i pozostaje zwiększona przez 7 dni [57].

Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon® na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego [6].

3.1.2. Wskazania do stosowania

Betaferon® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zastrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [6].

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania [6]

Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie u dorosłych

Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt Betaferon® w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®.

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki.

Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz tabela poniżej). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.

Tabela 9. Schemat zwiększania dawki* [6]

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

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

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon® dla całego okresu.

W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym, sugerującym stwardnienie rozsiane, progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat.

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

Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub, mimo stosowania produktu Betaferon®, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon®.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia podskórnego po rozpuszczeniu zawartości fiolki w 1,2 ml rozpuszczalnika znajdującego się w ampulkostrzykawce. Wstrzyknięcia mogą być wykonywane przez lekarza, pielęgniarkę lub samodzielnie przez pacjenta, który został starannie przeszkolony.

Do jednorazowego użycia.

3.1.4. Przeciwwskazania

Poniżej wyszczególniono przeciwwskazania do stosowania produktu Betaferon®:

- Rozpoczęcie leczenia w ciąży;
- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi
- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby [6].

3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [6]

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia układu nerwowego

Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon® powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon® i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku.

Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę opornej na leczenie.

Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Badania laboratoryjne

Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych.

Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, AlAT i γ -GT).

Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon®. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon® rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością, lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu).

Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu Betaferon® w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami, takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zespół nerczycowy

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

Zaburzenia serca

Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon®.

Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu Betaferon® na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca.

Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu Betaferon® zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy - TMA)

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu Betaferon® i podjąć odpowiednie leczenie.

W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon®, obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy.

W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon®.

Jeżeli powstaną zmiany wieloogniskowe, Betaferon® należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon®, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon®.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:

- stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku,
- zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu.

Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych.

Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi Betaferon®.

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55%

spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach.

Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał.

W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane, aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem Betaferon®; u 60% (53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. *clinically definite multiple sclerosis* - CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów).

Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej.

W badaniach w warunkach *in vitro* wykazano, że Betaferon® reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach *in vivo* i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem Betaferon®.

Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta, niż tylko na podstawie samej aktywności neutralizacyjnej.

Ciąża

Informacje dotyczące stosowania produktu Betaferon® w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują, że może istnieć zwiększone ryzyko samoistnego poronienia. Rozpoczęcie leczenia w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas stosowania produktu Betaferon®, powinna zostać powiadomiona o ewentualnym ryzyku i należy rozważyć przerwanie leczenia. U pacjentek z częstymi rzutami choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego rzutu choroby w razie przerwania leczenia produktem Betaferon® z powodu ciąży, wobec możliwego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy interferon beta-1b przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionego dziecka, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Betaferon®.

3.1.6. Interakcje [6]

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nieznany jest również wpływ na metabolizm innych leków produktu Betaferon®, podawanego co drugi dzień w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. Kortykosteroidy lub ACTH podawane do 28 dni w okresach rzutów choroby były dobrze tolerowane przez pacjentów przyjmujących Betaferon®.

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon® jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH.

Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon® z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi.

3.1.7. Przedawkowanie

Dożylnie podawanie interferonu beta-1b w indywidualnych dawkach do 5 500 mikrogramów (176 milionów j.m.) 3 razy w tygodniu nie powodowało ciężkich działań niepożądanych, upośledzających czynności życiowe dorosłych pacjentów z chorobami nowotworowymi [6].

3.1.8. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [6]

Rekonstrukcja

Aby przygotować gotowy do wstrzyknięcia roztwór liofilizatu interferonu beta-1b, należy, używając dostarczonej ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem i igły, wprowadzić 1,2 ml rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) do fiolki z produktem Betaferon®. Proszek należy całkowicie rozpuścić, nie wstrząsając fiolki.

Po przygotowaniu roztworu należy pobrać 1,0 ml roztworu z fiolki do strzykawki w celu podania 250 mikrogramów produktu Betaferon®.

Kontrola przed użyciem

Przed użyciem należy obejrzeć przygotowany roztwór. Powinien być przezroczysty lub jasnożółty, słabo opalizujący do opalizującego.

Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera jakiegokolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

Usuwanie produktu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Tabela 10. Rekomendacje dotyczące refundacji

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie: rekomendacji
Rekomendacje polskie					
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [59]	Polska/2014	Betaferon®	W ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (CD-10 G 35)” ^{1,2*}	pozytywna	Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego. Skuteczność długoterminowej terapii ocenianym lekiem w okresie kilkunastoletnim została wykazana w obserwacyjnych badaniach klinicznych. Wyniki dostępnych publikacji wskazują, że długoterminowa terapia interferonem beta-1b w stwardnieniu rozsianym opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, może zmniejszyć średnią częstość rzutów choroby oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.
Rekomendacje zagraniczne					
Haute Autorité de Santé (HAS) [60]	Francja/2014	Betaferon®	Ogółem dla pacjentów z MS (wszystkie wskazania)	pozytywna	Reewaluacja decyzji z 2010 roku. Podczas wydawania rekomendacji dla Betaferonu, brano pod uwagę jego skuteczność oraz analizę bezpieczeństwa.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [61]	Australia/2007	Betaferon®	Stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej	negatywna	Rekomendacja negatywna została wydana na podstawie braku wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej leku oraz zbyt dużych kosztów związanych z jego stosowaniem.

* - leczenie interferonem beta-1b w ramach programu lekowego obejmuje osoby chore na MS, spełniające następujące kryteria: 1) wiek od 12 roku życia; 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraste; 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3.4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki/podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

Odnaleziono jedną pozytywną i jedną negatywną rekomendację dla produktu Betaferon® stosowanego we wskazaniu: SPMS. Pozytywna rekomendacja została wydana we Francji (HAS) w 2014 roku [60], natomiast negatywna w Australii (PBAC) w 2007 roku [61].

Dodatkowo AOTMiT w 2014 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania leku Betaferon® w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, które dotyczy pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią MS objętych ponad 60-miesięczną terapią, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły co najmniej dwa rzuty choroby [59].

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Istniejąca praktyka kliniczna

Stwardnienie rozsiane jest nieuleczalną chorobą, która ma charakter postępujący modyfikując całkowicie życie chorego. Wraz z rozwojem choroby, wydolność fizyczna systematycznie ulega pogorszeniu, a wraz z nią pogarsza się stan psychiczny chorego. Większość pacjentów z nawracająco-zwalniającym przebiegiem stwardnienia rozsianego (RRMS) z czasem przechodzi w postać wtórnie postępującą MS (SPMS), w której stan pacjenta ulega powolnemu pogorszeniu z możliwymi wyraźnymi zaostrzeniami. O ile liczba opcji terapeutycznych dla populacji RRMS ciągle rośnie, w przypadku SPMS nie ma dużego wyboru wśród leków [62].

Niestety wciąż nie ma terapii, w wyniku której nastąpiłoby wyleczenie pacjenta (naprawa i regeneracja neuronów, oligodendrocytów oraz komórek gwałtownych) lub całkowite zatrzymanie postępu wtórnej postaci stwardnienia rozsianego. Farmakoterapia wraz z rehabilitacją ruchową oraz odpowiednio zbilansowaną dietą, mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby, depresji i załamaniu psychicznemu. [63, 41]

Leczenie farmakologiczne stwardnienia rozsianego obejmuje:

- leczenie rzutu choroby – glikokortykoidy, leki immunosupresyjne;
- terapię wpływającą na naturalny przebieg choroby – leki immunosupresyjne i/lub immunomodulujące;
- leczenie objawowe – preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego, leki przeciwdepresyjne [64, 63].

Na leczenie rzutu MS składa się terapia wysokimi dawkami kortykosteroidów, która może być powtórzona w przypadku nie ustąpienia objawów. W przypadku ciężkich rzutów i braku odpowiedzi na terapię kortykosterydami stosuje się leczniczą wymianę osocza [64]. Celem terapii immunomodulującej i immunosupresyjnej jest modyfikacja i spowolnienie naturalnego przebiegu MS. Minimalny okres leczenia immunomodulującego powinien trwać 2 lata, a w przypadku pozytywnych efektów leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie. Badania potwierdzają znaczące polepszenie się jakości życia pacjentów z SPMS po rozpoczęciu leczenia immunomodulującego. A więc terapia lekami modyfikującymi odpowiedź immunologiczną powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej, by zapobiec utrwalaniu się i kumulacji objawów neurologicznych, i tych dotyczących sprawności fizycznej i tych poznawczych pacjenta [63].

Standardowo na świecie, w leczeniu SPMS stosuje się leki immunomodulujące: interferon beta-1b (Betaferon® i Extavia®), interferon beta-1a (Rebif®), z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji. Ponadto w SPMS stosuje się też lek immunosupresyjny: mitoksantron (Novantrone®), który z uwagi na dużą kardiotoxycyzość, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, a także zwiększenie ryzyka zastoinowej niewydolności serca oraz wtórnej białaczki, może być stosowany w ograniczonym czasie do około 2 lat (dawka kumulacyjna). Leki te (interferon beta-1b oraz mitoksantron) zostały dopuszczone do obrotu w analizowanym wskazaniu (interferon beta-1a jest wskazany ogólnie w rzutowej postaci MS) [41, 65, 66]. Światowe badania postmarketingowe potwierdzają, iż w codziennej praktyce klinicznej wtórnej postaci stwardnienia rozsianego stosuje się dwa ww. interferony beta [21, 67, 68], choć wpływ interferonu beta-1a na progresję choroby nie został wykazany.

Wybór interferonu beta w terapii pacjentów z SPMS jest podyktowany jego skutecznością kliniczną w SPMS, trudnością w informowaniu pacjenta o pogorszeniu się jego stanu w progresywnej fazie choroby, przyzwyczajaniem pacjenta lub lekarza do tej terapii oraz obecnym brakiem opcji terapeutycznej, która w znaczący sposób zmieniłaby przebieg choroby [35]. Interferony beta są rekomendowane jako podstawowa terapia MS z uwagi na ich wpływ na rzuty i zmiany w obrazie MRI.

Poza ww. lekami, z uwagi na ograniczoną alternatywę, powszechnie w SPMS stosuje się też pozarejestryjnie (*off-label*) następujące leki: dożylną immunoglobulinę (IVIG), glukokortykosterydy, azatioprynę, cyklofosfamid oraz mykofenolan [62].

Prowadzone są też badania oceniające terapię skojarzoną interferonu beta-1b z azatiopryną [69], takrolimusem [70], lub mitoksantronem [71].

W opinii jednego z ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[4].

Drugi ekspert kliniczny ([REDACTED]) wskazał, iż [REDACTED]

[REDACTED]

[4].

Ogromne znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do jakości życia pacjentów, jak i zapobiegania wtórnym komplikacjom MS, tj. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja, zaburzenia poznawcze, ma leczenie objawowe. Tendencja do indywidualnego dopasowywania terapii do potrzeb pacjenta wynika z różnorodności objawów oraz dużej możliwości kombinacji ich współwystępowania [72, 73].

Ponieważ SPMS jest chorobą chroniczną z postępującą niepełnosprawnością chorego niezwykle ważne jest dostarczenie pacjentowi wszelkich informacji dotyczących choroby oraz dostępnych opcji terapeutycznych. Wiele informacji odnośnie opieki, specjalistów służby zdrowia i leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można znaleźć na stronach narodowych i międzynarodowych stowarzyszeń MS (tj. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, *National Multiple Sclerosis Society*), które reprezentują potrzeby i dążenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [19].

4.1.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozsianego, ze szczególnym uwzględnieniem postaci wtórnie postępującej w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2012 roku opisane w opracowaniu Bartosik-Psujek 2012 [74].

Wprowadzenie leków wpływających na naturalny przebieg choroby stanowiło przełom w terapii stwardnienia rozsianego. Zastosowanie leków immunomodulujących zmniejsza częstość i ciężkość rzutów, liczbę zmian w badaniu MR i hamuje progresję choroby. Leczenie immunomodulacyjne należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej u osób z pewnym rozpoznaniem MS, aktywną postacią choroby, a także po pierwszym ataku choroby, jeśli obraz kliniczny przemawia za wysokim ryzykiem wystąpienia MS. W Polsce immunomodulacyjne leczenie MS jest prowadzone w ramach programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Obecnie leczenie wpływające na przebieg MS prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki podawane w trakcie leczenia MS można podzielić na: leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii.

Leczenie pierwszej linii

Lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu MS, które można stosować u dzieci od 12. roku życia oraz dorosłych są:

- interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®);
- interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®);
- interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®, Extavia®),
- octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) [74].

Leczenie drugiej linii

Leczenie drugiej linii uwzględnia podanie:

- natalizumabu w monoterapii (produkt leczniczy Tysabri®), który należy stosować wyłącznie u osób pełnoletnich, ale nie zaleca się podawania go osobom po 65. roku życia z uwagi na brak doświadczeń w tym zakresie;
- fingolimodu (produkt leczniczy Gilenya®) [74].

Leczenie trzeciej linii

U pacjentów z agresywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej lub drugiej linii, najczęściej stosuje się immunosupresję mitoksantronem [74].

Należy mieć na uwadze, że spośród ww. leków wskazania do stosowania w SPMS mają jedynie interferon beta-1b oraz mitoksantron (FAD, US).

Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS, a przedstawiony w uwzględnionych wyżej wytycznych algorytm leczenia dotyczy postaci MS przebiegającej z rzutami i remisjami.

Jeżeli mowa jest o leczeniu objawowym w Polsce opublikowane w 2013 roku standardy postępowania skupiają się na leczeniu spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii. Sativex (nabiximols), preparat zawierający kanabinoidy o udowodnionym działaniu, wskazany jest w leczeniu spastyczności i zależnych od niej objawów u pacjentów z MS. Jest on jedynym preparatem, który nie obniża napięcia mięśniowego [73].

4.1.2. Programy lecznicze NFZ dotyczące leczenia MS w Polsce

Obecnie w Polsce [stan na: luty 2015 r.] realizowane są 2 programy lekowe:

- „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – interferony beta (1a, 1b) oraz octan glatirameru [75] (postać RRMS);
- „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – fingolimod oraz natalizumab [76].

Programy te nie obejmują pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS), dla których obecnie nie ma finansowanej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu.

4.1.3. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W tabeli poniżej zebrano przegląd najważniejszych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

Tabela 11. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z SPMS

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
Rekomendacje amerykańskie	
MS Coalition 2014 [77]	<p>Jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia z użyciem leczenia modyfikującego przebieg choroby (FDA) m.in. w przypadku zdiagnozowania u pacjenta SPMS przebiegającej z rzutami i/lub ze zmianami zapalnymi widocznymi w obrazie MRI. Dopuszczone przez FDA leczenie MS:</p> <p>interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru (Copaxone), dimetylu fumaran (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), teryflunomid (Aubagio), mitoksantron (Novantrone) i natalizumab (Tysabri). Poza mitoksantronem, który ma wskazanie w SPMS, ww. leki mają wskazanie ogółem w rzutowej MS.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane do momentu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku skuteczności/nieadekwatnej kontroli choroby; • braku tolerancji odnośnie występujących zdarzeń niepożądanych; • braku możliwości przestrzegania zalecanego schematu leczenia; • wprowadzenia/udostępnienia bardziej adekwatnego leczenia.
American Academy of Neurology (AAN) 2002 [78]	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku ostrego ataku MS zalecane jest krótkoterminowe leczenie glukokortykosterydami (Typ A* rekom.). • U pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby (przebiegającej z rzutami) stosowne jest rozważenie leczenia z użyciem interferonu beta-1b (Typ A* rekom.). • U pacjentów z progresją choroby octan glatirameru może być przydatną terapią (Typ U*** rekom.); • Możliwe działanie metotreksatu na przebieg choroby u pacjentów z progresywną postacią MS (Typ C*** rekom.); • Nie wykazano efektu leczenia azatiopryną na progresję niepełnosprawności (Typ U*** rekom.); • Cyklosporyna wykazuje korzystny efekt u pacjentów z progresywną postacią MS (Typ C*** rekom.), ale mała korzyść względem ryzyka terapii (częste AEs) – nieakceptowane podejście (Typ B** rekom.); • Mitoksantron prawdopodobnie redukuje wskaźnik rzutów u pacjentów z rzutową postacią MS (Typ B ** rekom.) oraz może mieć korzystny efekt na progresję niepełnosprawności (Typ C*** rekom.).
Rekomendacje niemieckie	
DGN/KKNMS 2014 [79]	<p>W SPMS rekomendowane są:</p> <p>interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif), mitoksantron</p>
Rekomendacje hiszpańskie	
Rio 2011 [80]	<p>U pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby (przebiegającej z rzutami) rekomendowane są leki I linii leczenia: interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferon beta-1a (Rebif) w oparciu o podstawowe RCTs (poziom A dowodów – próby kliniczne I klasy). Wytyczne wymieniają mitoksantron jako lek II linii leczenia ze wskazaniem w SPMS z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności podczas leczenia I linii (ale z uwagi na profil korzyści do ryzyka nie wymieniają go jako rekomendowany w leczeniu II linii).</p>
Rekomendacje brytyjskie	

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
Association of British Neurologists (ABN) 2009 [81]	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia interferonami beta oraz octanem glatirametu. U pacjentów SPMS przebiegającej z rzutami interferon beta wykazuje efekt w redukcji rzutów.</p> <p>Terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby powinna być rozpoczęta i nadzorowana przez neurologa (najlepiej doświadczonego w MS). Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni być przebadani i monitorowani podczas leczenia odnośnie komplikacji związanych z zastosowanym leczeniem. W przypadku zastosowania mitoksantronu wykonywane są dodatkowe badania i monitorowanie AEs. Sugeruje się obserwacje w 1 i 3 miesiącu oraz potem co 3 miesiące do ukończenia 1 roku, po którym 6-miesięczna obserwacja jest wystarczająca.</p> <p>U pacjentów z SPMS z maksymalnym EDSS 6,5 i wieku od 18 lat leczenie jest rekomendowane jedynie w rzutowej postaci SPMS, gdy rzuty są główną przyczyną wzrostu niepełnosprawności.</p> <p>Decyzja o przerwaniu leczenia powinna uwzględniać poniższe scenariusze wskazujące na brak lub ograniczoną korzyść leczenia:</p> <p>Rozwinięcie się bardziej agresywnej postaci rzutowej (zwiększona częstość rzutów względem okresu przed leczeniem) – zmiana leczenia. W przypadku braku nagłego rozwoju choroby lub stałej częstości rzutów względem okresu przed leczeniem – rozważyć przerwanie leczenia;</p> <p>Rozwinięcie SPMS bez rzutów z wzrostem EDSS do 7 lub więcej punktów);</p> <p>Pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące dla interferonu beta (NAB), zwłaszcza jeśli się utrzymywał oraz gdy zmiany kliniczne lub MRI były również obecne.</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2002, 2014 [82, 83]	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia MS ogółem. W oparciu o efektywność kliniczną i kosztową żaden z interferonów beta, ani octan glatirametu nie są rekomendowane w leczeniu MS. Pacjenci, którzy z wydaniem wytycznych byli poddani terapii ww. lekami powinni mieć opcje kontynuacji leczenia. Odnotowano, iż interferon beta-1b jest obecnie najefektywniejszy kosztowo z wszystkich 4 leków rozpatrywanych w wytycznych.</p> <p>Leczenie objawowe odnośnie zmęczenia, zaburzeń poruszania się, spastyczności, oscylopsji, niestabilności emocjonalnej, bólu i funkcji poznawczych i pamięci.</p> <p>Odnośnie leczenia rzutów zalecany metyloprednizolon.</p>
Rekomendacje międzynarodowe	
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2008 [29]	<p>Wytyczne ogólne skierowane są do pacjentów z MS i rekomendują leczenie z użyciem interferonów beta (brak konsensusu co do tego, który z interferonów beta powinien być wskazany jako pierwszy). Zaleca się oznaczenie przeciwciał neutralizujących dla interferonu beta, jeśli podejrzewa się brak skuteczności leczenia. Należy przerwać leczenie interferonem beta w przypadku wysokiej liczby NAB zmierzonej co najmniej dwa razy i zastosować inne leczenie. W przypadku potwierdzonego klinicznie braku skuteczności leczenia nie należy czekać na drugi test NAB i zmienić leczenie.</p> <p>Wytyczne rekomendują leczenie mitoksantronem u pacjentów z SPMS, choć należy mieć na uwadze ryzyko AEs i dawkę kumulacyjną (kontynuacja leczenia do całkowitej dawki 140 mg/m² BSA).</p>

³Potwierdzona efektywność terapii w sprecyzowanej populacji pacjentów;

^{**}Prawdopodobnie efektywne/nieefektywne/szkodliwe leczenie w sprecyzowanej populacji pacjentów;

^{***}Możliwa efektywność terapii w sprecyzowanej populacji;

^{****}Nieadekwatne/sprzeczne dane, brak dowodów

Spośród wytycznych zagranicznych, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2002, DGN/KKNMS 2014, Rio 2011 oraz ABN 2009. Wg. ww. wytycznych interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron są wskazywane w analizowanej populacji pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi *National Multiple Sclerosis Society* leczenie MS powinno być rozpoczęte jak najwcześniej po zdiagnozowaniu choroby oraz u tych pacjentów, u których ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego jest wysokie. Przy wyborze odpowiedniego leczenia powinno się rozważyć: względną skuteczność leku, działania niepożądane (zdolność do długookresowego leczenia), przekonania pacjenta, które będą miały wpływ również na *compliance* (drogą podania). Ponadto istotną rolę w długookresowym leczeniu odgrywa monitorowanie aktywności choroby przy użyciu obrazowania MRI, które jest bardziej czułą metodą w porównaniu do badania klinicznego. MRI powinno być wykonywane okresowo (idealnie co 12 miesięcy u pacjentów bezobjawowych oraz co 6 miesięcy u

pacjentów z objawami) u pacjentów z MS, z uwagi na możliwość wykrycia bezobjawowego pogorszenia choroby i wczesną możliwość uwzględnienia zmiany w ustalonym planie terapeutycznym [84].

4.2. Wybór interwencji opcjonalnych

4.2.1. Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy także wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach.

Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiający jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b [6].

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne ocenianej interwencji („Leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami” [6]), jako potencjalne komparatory dla interferonu beta-1b rozważano leki najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, [REDACTED]

[REDACTED] i rekomendowane przez obowiązujące polskie i zagraniczne wytyczne leczenia MS/SPMS. W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie, a także dostępność randomizowanych badań klinicznych oceniających daną interwencję.

Należy podkreślić, iż w przeciwieństwie do pacjentów z RRMS, analizowana populacja stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, dla której dostępność aktywnego, a jednocześnie skutecznego leczenia jest ograniczona [62]. Obecnie na polskim rynku w leczeniu SPMS w czynnym stadium choroby przebiegającym z rzutami dostępny jest interferon beta-1b (analizowana interwencja). Dodatkowo, w nieco szerszej populacji uwzględniającej również pacjentów z SPMS przebiegającej bez rzutów zarejestrowany jest mitoksantron, a w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ogółem) – interferon beta-1a (Rebif).

[REDACTED]

Chcąc uwzględnić jedynie aktywne leczenie eksperci wypowiedzieli się, że najczęściej stosuje się [REDACTED]

Uwzględniając wskazania oraz częstość stosowania ww. leków w praktyce klinicznej opartej na doświadczeniu ankietowanych ekspertów klinicznych, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji (interferon beta-1b) rozważano: **placebo (naturalny przebieg choroby), mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif) oraz azatioprynę.**

Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b.

Mitoksantron podawany dożylnie (inna droga podania względem ocenianej interwencji) jest zarejestrowany w nieco szerszej populacji i jest rekomendowany w leczeniu SPMS przez niemieckie wytyczne [79], AAN (klasa C – możliwy pozytywny wpływ na progresję MS) [78], wytyczne hiszpańskie (*Rio 2011*) [80]. W Polsce jednak jest on finansowany w ramach importu docelowego (widnieje na liście substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP: Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia), co stanowi ograniczenie do stosowania tej alternatywnej technologii. Choć w opinii ekspertów

Powyższe argumenty wskazują więc, iż naturalny przebieg choroby/BSC byłby najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianego leku.

Wskazywany przez niektóre wytyczne zagraniczne [78, 79, 80, 81] **interferon beta-1a (Rebif®)** jest wskazany w szerszej populacji pacjentów z rzutową postacią MS (nie wykazano skuteczności w SPMS bez czynności rzutowej), lecz nie wyklucza analizowanej populacji. Interwencja ta jako jedyna z grupy potencjalnych komparatorów (oczywiście poza placebo) charakteryzuje się tą samą drogą podania, co interferon beta-1b (podawana podskórnie). Na podstawie przeprowadzonej ankiety

Należy rozważyć, iż **azatiopryna**, choć jest refundowana w chorobach autoimmunizacyjnych (pozarejestryjnie, czyli nie ma wskazań w leczeniu MS/SPMS), nie jest rekomendowana przez żadne wytyczne praktyki klinicznej, w leczeniu SPMS w czynnym stadium choroby przebiegającej z rzutami. Co więcej, na podstawie braku dostępnych dowodów naukowych, azatiopryna jest „słabym” komparatorem

Przemawia za tym również brak polskich wytycznych skierowanych ściśle do terapii SPMS oraz wytyczne zagraniczne, które odnoszą się do populacji RRMS lub ogólnie do populacji pacjentów z MS [29, 77, 82, 83]. W oparciu o powyższe wytyczne **obecnie brak jest adekwatnej opcji terapeutycznej dla INFB-1b w populacji polskiej pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, więc najbardziej adekwatnym komparatorem pozostaje naturalny przebieg choroby (placebo).**

Zestawienie informacji dotyczących wyboru komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów do porównania z interferonem beta-1b stosowanym w leczeniu pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Zastosowano ocenę punktową (przyznaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-”, to 0,5 punktu; „-”, to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

czy lek ma identyczną formę podania jak INFB-1b (skala od „+” do „-”; „+” wskazuje na taką samą formę podania, „-”, wskazuje na inną formę podania);

czy lek ma to samo wskazanie rejestracyjne co INFB-1b odnoszące się do analizowanej populacji SPMS (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na zgodne wskazanie rejestracyjne; „+” wskazuje na częściowo zgodne wskazanie rejestracyjne (szersza populacja, nie wyklucza analizowanej); „+/-”, wskazuje na niewielką zgodność wskazania rejestracyjnego (nie wyklucza analizowanej populacji), „-”, wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);

czy lek jest stosowany(>5% pts) w przedmiotowym wskazaniu w praktyce klinicznej w opinii ekspertów klinicznych [REDACTED]

czy lek jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-”, nie);

czy lek jest rekomendowany jako komparator w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych [REDACTED]

czy lek jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu w zidentyfikowanych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-”, nie);

czy lek jest refundowany w Polsce do stosowania w przedmiotowym wskazaniu (skala od „++” do „-”; „++” tak, „+” tak, ale w wskazaniach częściowo zgodnych ze wskazaniem przedmiotowym, „+/-”, tak, ale we wskazaniach niezgodnych z przedmiotowym, „-”, nie);

dostępność pierwotnych badań klinicznych (typu RCT) bezpośrednio/pośrednio porównujących zastosowanie interwencji wnioskowanej z potencjalnym komparatorem (skala od „++” do „-”; „++” tak, porównanie bezpośrednie, „+” tak, porównanie pośrednie przez PL, „-”, nie);

Maksymalna liczba punktów, którą dany lek może otrzymać wynosi 14.

Tabela 12. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla interferonu beta-1b (Betaferon®) w populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby

Interwencja/ potencjalny komparator	Nazwa handlowa	Postać	Rodzaj leku	Zarejestrowane wskazanie odnośnie SPMS	Polska praktyka kliniczna (na podstawie opinii ekspertów klinicznych)	Polska praktyka kliniczna (na podstawie wytocznych praktyki klinicznej)	Rekomendacja na podstawie opinii ekspertów	Zagraniczne wytoczne praktyki klinicznej	Refundacja w Polsce (we wskazaniu)	Dostępność opublikowanych badań RCT	Wynik bezppośrednie/ pośrednie przez PL)
Interferon beta-1b [interwencja wnioskowana]	Betaferon®	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do iniekcji (podskórnie)	Leki: immunomodulujące Cytokiny, interferony	Leczenie pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzucami	Tak	Nie uwzględniono	Nd	Tak ^{3,4,5,6}	Tak (w ramach PL - inne wskazanie)	Nd	Nd
	Interferon beta-1a	Roztwór do iniekcji w ampułko-strzykawce/ wkładzie/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (podskórnie) (+)	Leki immunostymulujące, interferony	(+/-)	■ ■	Nie uwzględniono	■ ■	Tak ^{3,4,5,6} (+)	Tak (w ramach PL - inne wskazanie) (+/-)	Tak (+)	5,5/14
Mitoxantron	Mitoxantron Ebewe, AP	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dożylnie) (-)	Antycykliny i substancje pokrewne	(+)	■ ■	Nie uwzględniono (-)	■ ■	Tak ^{1,2} ^{3,4,5,6} (++)	Tak (import docelowy) (+/-)	Tak (+)	6,5/14
Azatiopryna	Azathioprine VIS, Imuran	Tabletki (doustnie) (-)	Leki immunosupresyjne - inne	Inne (-)	■ ■	Nie uwzględniono (-)	■ ■	Nie ⁵ (-)	Tak (+)	Nie (-)	2/14
Naturalny przebieg choroby (PL)	Nd	Roztwór do iniekcji (podskórnie) (+)	Nd	Nd (++)	■ ■	Nd (+)	■ ■	Nd (+)	Nd (++)	Tak (++)	13/14

Nd – nie dotyczy; PL – program lekowy; SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RCT – randomizowane próby kliniczne;

¹Wytyczne odnoszące się do leczenia MS ogółem oraz RRMS; ²Bartosik-Psujek 2012;

³Wytyczne odnoszące się do leczenia MS ogółem – IMS Condition 2014; ⁴MSCTG 2008;

⁵Wytyczne odnoszące się do leczenia pacjentów z SPMS – ³DGNIKNMS 2014; ⁶Rio 2011; ⁵AAN 2008; ⁴ABN 2009

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli można zaobserwować, że najwięcej punktów w przeprowadzonym zestawieniu uzyskał naturalny przebieg choroby (PL), który zdobył 13/14 punktów. Na drugim miejscu, znacznie oddalonym od placebo znalazł się mitoksantron, który zdobył 6,5/14 punktów oraz interferon beta-1a (Rebif), który zdobył 5,5/14 punktów. Te znaczne różnice w punktacji pomiędzy naturalnym przebiegiem choroby, a dwoma ww. preparatami wynikały z innej drogi podania (mitoksantron), częściowo zgodnego wskazania, braku wskazań w polskich wytycznych, oraz braku zgodności w rekomendacji leku przez ekspertów klinicznych, a także braku refundacji w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Wybrane komparatory

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano **naturalny przebieg choroby (PL)**.

Celem uzupełnienia - przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii wydaje się być zasadnym (w oparciu o wytyczne zagraniczne) zaprezentowanie danych dla technologii, które nie zostały wybrane jako komparatory (mogące zastąpić ocenianą interwencję). Z racji możliwości porównania ocenianej interwencji z aktywnym leczeniem w załączniku niniejszego przeglądu przedstawiono dodatkowe analizy porównawcze z mitoksantronem oraz z interferonem beta-1a (Rebif), zwane dalej interwencjami „dodatkowymi”.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie naturalnego przebiegu choroby (placebo) jako komparator zestawiono poniżej.

Tabela 13.

Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem

Wskazanie	Uzasadnienie
Naturalny przebieg choroby (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • Tania opcja (<i>best supportive care</i>); • Opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej; • Identyczna droga podania (iniekcje podskórne); • Jedyna opcja dla INFB-1b - brak polskich wytycznych odnoszących się ściśle do analizowanej populacji; • [REDACTED] • Możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [1]. Kryteria formalno-prawne [2, 3] są również spełnione (w przypadku braku technologii opcjonalnych porównanie z naturalnym przebiegiem choroby).

Dodatkowo z uwagi, iż rozpatrywane potencjalne technologie alternatywne (mitoksantron i interferon-beta-1a (Rebif)), ostatecznie nie wybrane jako adekwatne dla analizowanej interwencji w ściśle określonej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, stanowią aktywne interwencje (możliwość przeprowadzenia analizy porównawczej) które po placebo mogłyby być rozpatrywane jako ewentualne opcje, zostały one uwzględnione jako opcje „dodatkowe” w ramach których przeprowadzono analizę porównawczą na podstawie odnalezionych badań klinicznych, którą przedstawiono w załączniku niniejszego przeglądu systematycznego.

Opis naturalnego przebiegu choroby, wraz z dodatkową charakterystyką mitoksantronu i interferonu beta-1a (Rebif) z uwzględnieniem sposobu i poziomu finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

4.2.2. Naturalny przebieg choroby (best supportive care)

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem tzw. *best supportive care*, który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się steroidy tj. metylprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni. Natomiast na leczenie objawowe składa się terapia mająca na celu uniknięcie takich komplikacji jak spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

W Polsce opublikowane w 2013 roku standardy postępowania skupiają się na leczeniu spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii. W leczeniu spastyczności i zależnych od niej objawów u pacjentów z MS wskazywany jest preparat zawierający kanabinoide o udowodnionym działaniu. Jest on jedynym preparatem, który nie obniża napięcia mięśniowego [73].

4.2.3. Mitoksantron

Mechanizm działania – produkt leczniczy Mitoksantron AP®

Mitoksantron należący do antracyklin jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Substancja ta wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF α i IL-2 [85].

Obserwuje się wzmożone działanie na czynność szpiku kostnego i błonę śluzową przewodu pokarmowego, jednak działanie to jest odwracalne. Można tego uniknąć przez odpowiednie dostosowanie dawki. Nie obserwowano ciężkich lub nieoczekiwanych reakcji niepożądanych na inne jednocześnie przyjmowane leki. Mitoksantron podany dożylnie ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Lek jest powoli wydalany, a średni okres półtrwania wynosi 12 dni (zakres od 5 do 18 dni) przy utrzymującym się stężeniu w tkankach. Podobne wartości okresu półtrwania otrzymano u pacjentów po podawaniu mitoksantronu w pojedynczej dawce co 21 dni oraz u pacjentów otrzymujących dawki leku w odstępach 21-dniowych przez 5 kolejnych dni [85].

Mitoksantron wiąże się z białkami w około 78%. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg. W znacznym stopniu substancja ta metabolizowana jest w wątrobie, a wydalana głównie przez drogi żółciowe, ale także przez nerki i wątrobę. Około 10% podanej dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 5 dni (około 6% w postaci niezmienionej), a w tym samym czasie około 20% jest wydalane z żółcią. Zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze wydalanie mitoksantronu, a przez to zwiększenie jego retencji i kumulacji w osoczu i tkankach [85].

Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Mitoksantron AP

Mitoksantron jest wskazany w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego [85].

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

Dawkowanie i sposób podania [85]

Zalecana dawka mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozsianego wynosi 12 mg/m² pc. podawana co 3 miesiące w infuzji dożylniej trwającej od 5 do 15 minut. W razie działań niepożądanych planowaną dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą:

Tabela 14. Dostosowanie dawki mitoksantronu w razie wystąpienia działań niepożądanych [85]

Dawka (mg/m ² pc.)	Toksyczność kliniczna	WBC/mm ³	Płytki krwi/mm ³
10	• Umiarkowana do ciężkiej	• -	• -
9	• -	• <3500	• <100 000
6	• -	• <3500	• <75 000

Zalecany czas leczenia pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę wynosi 24 miesiące. W indywidualnych przypadkach czas ten można skrócić, np. w razie toksycznych działań leczenia. Powodzenie terapii zależy nie tylko od zastosowania maksymalnego czasu trwania leczenia. Niektórzy pacjenci byli również leczeni dłużej skumulowaną dawką większą niż 100 mg/m² pc. Na ogół nie należy przekraczać skumulowanej dawki 140 mg/m² pc. Decyzję o leczeniu dłuższym niż 2 lata podejmuje w każdym przypadku lekarz prowadzący.

Dzieci

Doświadczenie z zastosowaniem mitoksantronu u dzieci jest ograniczone, dlatego obecnie nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >3,4 mg/dl) wartość AUC jest trzykrotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących taką samą dawkę mitoksantronu.

Mitoksantronu nie należy stosować u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zaburzeniami czynności wątroby, a u innych chorych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualna modyfikacja dawkowania.

Należy zapoznać się z literaturą fachową w celu uzyskania informacji dotyczących szczegółowych schematów dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed zastosowaniem produkt należy rozcieńczyć. Należy uważać, by nie doszło do kontaktu mitoksantronu ze skórą, błonami śluzowymi oraz aby produkt leczniczy nie dostał się do oczu. W razie wynacznienia podawanie leku należy natychmiast przerwać, a następnie wznowić podawanie do innej żyły. Brak podrażniających właściwości mitoksantronu minimalizuje ryzyko ciężkiej miejscowej reakcji po wynacznieniu.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania mitoksantronu są:

- nadwrażliwość na mitoksantron, na inne antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zahamowanie czynności szpiku kostnego;
- ciąża [85].

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że mitoksantron nie hamuje aktywności izoenzymów IA2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 cytochromu P450 i jest słabym induktorem CYP450 2E1.

Mitoksantron wykazuje synergizm działania z cytarabiną, cisplatyną, cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, metotreksatem, winkrystyną, dakarbazyną.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego
W trakcie leczenia mitoksantronem można stosować leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego (mitoksantron zwiększa stężenie kwasu moczowego w surowicy).

Fenytoina, doksorubicyna, metotreksat, prednizon, prednizolon, heparyna, kwas acetylosalicylowy nie wpływają na wiązanie mitoksantronu z białkami osocza.

Ze względu na niezgodności, mitoksantronu nie należy mieszać z innymi lekami.

Podawanie inhibitorów topoizomerazy II, w tym mitoksantronu, w skojarzeniu z innymi środkami przeciwnowotworowymi i (lub) radioterapią wiązało się z rozwojem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego (MDS).

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami mielosupresyjnymi może spowodować nasilenie toksycznego działania mitoksantronu i (lub) jednocześnie podawanych leków na szpik kostny.

Jednoczesne stosowanie mitoksantronu z lekami o potencjalnym działaniu cytotoksycznym (np. z innymi antracyklinami) zwiększa toksyczne działanie na serce.

Cyklosporyna zmniejsza klirens mitoksantronu. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Immunizacja w czasie leczenia mitoksantronem może być nieskuteczna.

4.2.4. Interferon beta-1a podawany podskórnie (Rebif®)

Mechanizm działania – produkt leczniczy Rebif®

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Produkt leczniczy Rebif® (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne. Dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Rebif® w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany [86].

Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Rebif®

Wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat [86].

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów [86].

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu produktu leczniczego Rebif® [86]

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby. Produkt leczniczy Rebif® dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif® 8,8 mikrograma i Rebif® 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie u dorosłych

Zalecane dawkowanie produktu Rebif® to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek. Na początku leczenia produktem Rebif® należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy Rebif® odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif® u dzieci w wieku do 12 lat. Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane. Produktu leczniczego Rebif® nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podania

Produkt leczniczy Rebif® jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif® zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. Nie wiadomo obecnie, jak długo należy leczyć pacjentów. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif® w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif®, a decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

Przeciwwskazania, przedawkowanie produktu leczniczego Rebif® [86]

Przeciwwskazania:

- rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży;
- nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i(lub) myśli samobójcze.

Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji dla produktu leczniczego Rebif®

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi. Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w wypadku podawania produktu leczniczego Rebif® w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Rebif® z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt leczniczy Rebif® i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby [86].

4.2.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Technologia opcjonalną w analizowanym wskazaniu, [REDACTED] w sprawie finansowania interferonu beta-1b (Betaferon®) [4, 5], jest uwzględniony w niniejszej analizie komparator - *best supportive care* (placebo). W związku z tym stan finansowania został zaprezentowany jedynie dla opisanych w powyższym rozdziale interwencji „dodatkových”, które zdecydowano ująć w dodatkowej analizie porównawczej dla ocenianego interferonu beta-1b (w załączniku raportu HTA) w populacji pacjentów z SPMS.

Spośród interwencji „dodatkových” uwzględnionych w dodatkowej analizie porównawczej dla analizowanego wskazania, jedynie mitoksantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg” (import docelowy).

Interferon beta-1a, podobnie jak i interferon beta-1b jak dotąd są finansowane jedynie we wskazaniu RRMS w ramach programu lekowego wymienionego w rozdziale 4.1.2.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie CPMP/EWP/561/98 Rev. I ocena skuteczności terapii MS powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:

- progresją choroby (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), zapobieganie progresji choroby, punkty w skali EDSS);
- rzutami choroby (ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu);
- obrazowaniem rezonansem magnetycznym (tj. objętość lub powierzchnia zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI);
- oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*, *adherence*);
- jakością życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL- *health-related quality of life*) ocena za pomocą wiarygodnych i zatwierdzonych skal;
- bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane (AEs), rezygnacje pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs), zgony) [88].

Zgodnie z wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (*pivotal studies*). Zmiany w obrazie MRI mogą być stosowane jedynie w badaniach wstępnych, jako pierwsze wskaźniki skuteczności klinicznej produktów leczniczych [88]. Pomiar, uzyskany w obrazie MRI nie powinny być jedynymi wynikami w ocenie skuteczności klinicznej interferonu beta-1b w badaniach III fazy u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [88, 89].

Mimo tego, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przedstawienie wyników dla takich punktów końcowych jak zmiany demielinizacyjne wzmacniane gadolinem, nowe oraz powiększające się zmiany w obrazie T2, które to są skorelowane z ryzykiem rzutu choroby, ale również mogą być wskaźnikiem progresji choroby. Ocena stopnia zaawansowania choroby za pomocą badania MRI pozwoli na dokładniejsze przedstawienie skuteczności ocenianej interwencji.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce [4], punktami końcowymi jakie należy oceniać w przedmiotowym wskazaniu są:

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe, opinie ekspertów klinicznych oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

- progresja niepełnosprawności: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, czas do wystąpienia EDSS ≥ 7 (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (ocena wg. *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)*),
- bezpieczeństwo: przerwanie badania/leczenia przez pacjentów, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, ocena stanu psychicznego pacjenta (skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Index, BDI*), MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)), parametry laboratoryjne i życiowe.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji wynoszącym minimalnie 12 miesięcy do 2-3 lat. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wyniki dodatkowych badań (niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do analizy głównej – przeglądu systematycznego), obejmujących ocenę bezpieczeństwa w okresie obserwacji od 9 miesięcy do 7 lat. Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [88].

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], włączono badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Dodatkowo w celu uzupełnienia, wszelkie badania *post-hoc*, dotyczące podstawowych badań RCT włączonych do przeglądu, w których dokonano oceny zgodnej z PICO, a które wniosły dodatkowe cenne informacje nieuwzględnione w badaniu głównym, zwłaszcza dotyczące ściśle określonej subpopulacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, również włączono do analizy głównej.

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały badania opublikowane, natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów, posterów konferencyjnych (ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień), ani nierecenzowanych wyników na stronie www.clinicaltrials.gov. Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov zawierają dane nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też w opinii autorów analizy nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci raportu CSR czy pełno tekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań nierandomizowanych i obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Betaferon®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne).

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Betaferon®, który miałby być finansowany w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)", przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci (≥ 18 r. ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut choroby i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem) ^A , u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)
Interwencja	Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 µg/ml) podawany podskórnie co drugi dzień w postaci iniekcji*
Komparatory	Naturalny przebieg choroby (BSC)/Placebo ^{AA}
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności: • czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), • potwierdzona progresja niepełnosprawności, • czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7); • progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; • punkty w skali EDSS; • aktywność rzutowa: • ARR - roczny wskaźnik rzutów, • czas do wystąpienia pierwszego rzutu, • umiarkowane lub ciężkie rzuty, • nie wystąpienie rzutu; • zmiany w obrazie MRI: • zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, • nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia(Sickness Impact Profile (SIP), Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI));; • bezpieczeństwo: • przerwanie badania, • przerwanie leczenia, • zgony, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane, • ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS) • parametry laboratoryjne i życiowe.
Typ badań	RCT, analizy <i>post-hoc</i> , jeśli zawierały istotne dane, zwłaszcza odnoszące się do analizowanej wyselekcjonowanej populacji pacjentów

*Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 µg (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień powoli zwiększając dawkę do 250 µg/ml co drugi dzień zgodnie z schematem (Tabela 9).;

^AW celu uzupełnienia analizy (przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa) ocenianej interwencji w razie braku danych dla populacji docelowej kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez);

^{AA}Celem ukazania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa jako interwencji „dodatkowe” rozważano mitoksantron (12 mg/m², infuzje dożylnie) i interferon beta-1a (Rebif w dawce 44 µg podskórnie)

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
 2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
-
5. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35) (dostarczone przez zleceniodawcę, data ostatniej modyfikacji: 25.03.2015).
 6. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon (250µg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 26.08.2014 r.]
 7. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2130-2134.
 8. Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
 9. Zintzaras E., Doxani C., Mprotsis T. et al. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34(4): 857-869.
 10. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.
 11. Bonek R., Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualn Neurol* 2009; 9(2): 116-125.
 12. Fitzner D., Simons M. Chronic progressive Multiple Sclerosis – pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 305-315.
 13. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63: 1788-1795.
 14. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego Oddział Dolnośląski, <http://www.wroclaw.ptsr.org.pl/?cat=31>
 15. Wencel – Warot A. Występowanie przeciwciał wiążących interferony beta u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych immunomodulacyjnie. Praca na stopień doktora nauk medycznych z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań. 2011.
 16. Hawker K. Progressive multiple sclerosis: characteristics and management. *Neurol Clin*. 2011; 29: 423-434.
 17. Goldman M.D. New development in the treatment and management of multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Medicine*. 2014; 17(20): 26-30.
 18. Zawada M. Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozsianym (SM). *Postepy Hig Med Dosw*, 2012; 66: 758-770.
 19. Giovannoni G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004; 18(10): 653-669.
 20. Bilińska M. Zaburzenia odporności komórkowej u chorych na stwardnienie rozsiane. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008; 4; : 20-25.
 21. Rio J., Tintore M., Nos C. et al. Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007; 254: 849-853.
 22. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011; 78: 161-175.
 23. McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50, 121-127.
 24. Montalban X., Tintore M., Swanton J., et al.: MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010, 74, 427-434.
 25. Ziółkiewicz J., Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. *Neuroskop* 2011, nr 13, 112-119
 26. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, 64-66

- Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego*
27. Polman CH, Reingold SC, Eden G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58: 840–846.
 28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
 29. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung H-P, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol*. 2008; 225: 1449–1463.
 30. Siger M. Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsiałym. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008; 4, supl. A: 68-69.
 31. Barkhof F. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain*. 2001; 124: 1396–1402.
 32. Multiple Sclerosis Society. Diagnoza – wstęp do stwardnienia rozsianego (SM). Sierpień 2008.
 33. National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS/Diagnosing-Secondary-Progressive-MS>
 34. Broła W, Kasprzyk M, Fudala M, Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsiałym. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2): 41–47.
 35. Cantisani T.A., Celani M. G., Hankey G. J. et al. Secondary progressive multiple sclerosis: a shared therapeutic decision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(4): 365.
 36. Cross A.H., Cross K.A. and Piccio L. Update on multiple sclerosis, its diagnosis and treatments. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(7): 1203–1210.
 37. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
 38. Humańska MA, Śnieg P, Rezmerska L, Haor B, Głowacka M, Felsmann M, Ponczek D, Kurowska K, Pluta A, Czarnecki D. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013; 2(5): 188–194.
 39. Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne w rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozsiałym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2010, 2: 213–220.
 40. Raport AOTMiT 2011, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (stan na: luty 2015 r.).
 41. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(2): 225–240.
 42. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. http://www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozsiane,sm_w_liczbach,107.asp [dostęp: luty 2015 rok]
 43. Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; 19(11): 1428–1436.
 44. Selmaj K. *Epidemiologia Stwardnienie rozsiane* Selmaj K. Terrmedia Wydawnictwo Medyczne Poznań 2006; 10–16.
 45. Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93 (4): 627–631.
 46. Belniak E, Bartosik-Psujek H. Stwardnienie rozsiane. Trudne pytania i trudne odpowiedzi. *I-Medica* 2010; 7–50.
 47. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktual Neurol* 2009; 9 (2): 91–97.
 48. Kulakowska A., Bartosik-Psujek H., Hozejowski R. et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis In Poland – a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5): 443–452.
 49. Alonso A., Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129–135.
 50. Sadovnick A.D., Baird P.A. The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988; 38: 990–991.
 51. [redacted] *Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia*; Instytut Arcana; Kraków, kwiecień 2015.
 52. EMEA 2006, Scientific Discussion, Betaferon, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000081/WC500053224.pdf [data ostatniego dostępu: 22.01.2015];

- Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego*
53. <http://connection.ebscohost.com/c/articles/11681036/betaseron-approved-secondary-progressive-ms> [ostatnia data dostępu: 28.02.2015]
 54. EMA, Betaferon, procedural steps taken and scientific information after the authorization http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000081/WVC500053226.pdf [data ostatniego dostępu: 22.01.2015]
 55. <http://www.prnewswire.com/news-releases/betaferon-approved-in-australia-for-earliest-stages-of-multiple-sclerosis-56508387.html> [data ostatniego dostępu: 28.02.2015]
 56. <http://www.drugs.com/news/fda-approves-betaseron-after-first-event-suggestive-multiple-sclerosis-1948.html> [data ostatniego dostępu: 28.02.2015]
 57. Medycyna praktyczna – indeks leków, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=968> [data ostatniego dostępu: 22.01.2015].
 58. <http://leki-informacje.pl/lek/epar/140,betaferon.html> [Data ostatniego dostępu: 22.01.2015].
 59. Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 roku Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego :leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)".
 60. HAS Commission de la Transparence 7 mai 2014. Betaferon 250 microgrammes/ml. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742487/fr/betaferon [data ostatniego dostępu: 09.03.2015]
 61. PBAC. Public Summary Document. Interferon beta-1b. March 2007. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Interferon_beta.pdf [data ostatniego dostępu: 09.03.2015].
 62. Rommer PS, Stuve O. Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Prophylactic Treatment – Past, Present, and Future Aspects. *Current Treatment Options in Neurology* 2013; 15: 241-258.
 63. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51-58.
 64. Loleit V, Biberacher V, Hemmer B. Current and Future Therapies Targeting the Immune System in Multiple Sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 15:000-000.
 65. Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J, Hemmer B, Stuve O. Current Treatment Strategies for Multiple Sclerosis – Efficacy versus Neurological Adverse Effects. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18, 1-11.
 66. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1, Art No.:CD005181.
 67. Tilbery CP, Mendes MF, Santos de Oliveira BE, Thomaz RB, Kelian GR. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(1): 51-54.
 68. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Fuiani A, Di Monte E, Livrea P. The INFB treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol Sci*. 2005; 26: S179-S182.
 69. Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Leon A, Luque G, Hervas M, Fernandez V, Capdevila A, de Ramon E. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002; 249: 1058-1062.
 70. Jacques F, Gaboury I, Christie S, Grand'Maison F. Combination Therapy of Interferon Beta-1b and Tacrolimus: A Pilot Safety Study. *Multiple Sclerosis International* 2012; 2012, Article ID 935921, 6 pages.
 71. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferin beta-1b using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 296-301.
 72. Bartosik-Psujek H. Leczenie objawowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; tom 4, supl. A.
 73. Bartosik-Psujek H, Malec-Milewska M, Berkowicz T, Jędrzejewski B, Radziszewski P, Selmaj K. Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsianym. *Zalecenia ekspertów. ER Medical* 2013:1-19.
 74. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012. 8(2): 76-83.
 75. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)", https://www.nfz-lodz.pl/attachments/3378_Leczenie%20stwardnienia%20rozsianego.pdf [data ostatniego dostępu: 09.03.2015].
 76. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)" <http://www.2013.sportalog.pl/uploads/images/pliki/b.46.pdf> [data ostatniego dostępu: 09.03.2015].

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego

77. MS Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition 2014, http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color [data ostatniego dostępu: 27.02.2015]
78. AAN, Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
79. DGN/KKMMS 2014, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, Online version, Stand: 23.04.2014
80. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230-237.
81. ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. ABN 2009, http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/abn_ms_guidelines_2009_final.pdf [data ostatniego dostępu: 27.02.2015]
82. NICE 2002. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 32. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf> [data ostatniego dostępu: 27.02.2015]
83. NICE 2014. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. NICE clinical guideline 186. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/guidance-multiple-sclerosis-pdf> [data ostatniego dostępu: 27.02.2015]
84. Rich SJ, Coleman IC, Cook R, Hum DS, Johnson B, Maves T, Mazanec WJ, Miller JR, Proveaux WJ, Rossman HS, Stuart WH. Stepped-Care Approach to Treating MS: A Managed Care Treatment Algorithm. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10(3) (suppl S-b): S26-S32.
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron AP (mitoksantron, 2mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [data ostatniego dostępu: 27.02.2015 r.], http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-09-19_mitoxantron_ap_chpl.pdf
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif® (interferon beta 1-a, 22µg, 44µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) [data ostatniego dostępu: 27.02.2015], http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf
87. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)
88. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1
89. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M, for the European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with INF β-1b. *Neurology* 2003; 60: 1462-1466.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a [28].	13
Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [37].	16
Tabela 3. Podstawowe informacje rejestracyjne [6].	23
Tabela 4. Schemat zwiększania dawki* [6].	25
Tabela 5. Rekomendacje dotyczące refundacji	31
Tabela 6. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z SPMS	36
Tabela 7. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora dla interferonu beta-1b (Betaferon®) w populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby	41
Tabela 8. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem	42
Tabela 9. Dostosowanie dawki mitoksantronu w razie wystąpienia działań niepożądanych [84]	44
Tabela 10. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	51

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Klasyfikacja postaci MS (z publikacji Goldman 2014 [15]) 11

Rysunek 2. Zmiany wyników pomiarów klinicznych i wyników MRI w trakcie progresji MS (Goldman 2014 [15])..... 16