



**Plegridy® (peginterferon beta-1a) w leczeniu dorosłych
pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia
rozсіяnego**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Analityk</p>	<p>Opracowanie analizy problemu decyzyjnego w odniesieniu do aspektów klinicznych i epidemiologicznych oraz aspektów ekonomicznych i refundacyjnych analizy problemu decyzyjnego.</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Kierownik projektu</p>	<p>Kierownictwo prac, korekta merytoryczna i redakcyjna aspektów klinicznych i epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego.</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Kierownik projektu</p>	<p>Kierownictwo prac, korekta merytoryczna i redakcyjna aspektów ekonomicznych i refundacyjnych analizy problemu decyzyjnego.</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Biogen Idec Poland Sp. z o.o. Ul. Poleczki 35 Budynek A1 02-822 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU ORAZ USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW, ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH Z DNIA 12 MAJA 2011 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	14
2.3. SKALA OCENY NASILENIA OBJAWÓW CHOROBY	15
2.4. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	16
2.5. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY STWARDNIENIA ROZSIANEGO	19
2.6. ROKOWANIE	24
2.7. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	26
2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	33
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	37
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	42
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	43
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) .	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	44
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	46
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	46
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	49
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	51
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE	51
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE.....	54
8. BIBLIOGRAFIA	61
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	68
10. ANEKS	69
10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	69

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> ; Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADASIL	ang. <i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> ; Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; Kanadyjski Komitet ds. Leków
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet do spraw Leków Sierocych Unii Europejskiej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzkego
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> ; Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
GAIN	ang. <i>Guidelines & Audit Implementation Network</i> ; Sieć wytycznych i wdrażania audytu
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IHEP	ang. <i>Inland Empire Health Plan</i> ;
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> ; Główny kompleks układu zgodności tkankowej
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> ; Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MSF	ang. <i>Multiple Sclerosis Foundation</i> ; Fundacja Stwardnienia Rozsianego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowozelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> ; Narodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> ; Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCP	ang. <i>Royal College of Physicians</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
■	■ ■
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych

Indeks akronimów wykorzystanych w ramach analizy problemu decyzyjnego

Definicje niektórych określeń użytych w analizie problemu decyzyjnego na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SD	ang. <i>standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozsiane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Postać wtórnie-postępująca stwardnienia rozsianego
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZUS	Zakład ubezpieczeń społecznych

DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU ORAZ USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW, ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH Z DNIA 12 MAJA 2011 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], [132]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Program lekowy	Program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [5], przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia z proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego [6].

Wynik analiz pozwoli ocenić korzyści i koszty objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczeni w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.25). Należy zaznaczyć, że populację docelową stanowi część populacji objętej programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego, gdyż peginterferon beta-1a stosowany ma być tylko w subpopulacji osób dorosłych (od 18. roku życia).

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie,

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (roczny wskaźnik rzutów choroby, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, wskaźnik transferu magnetyzacji, liczba nawrotów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami, liczba hospitalizacji związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego, ocena progresji niesprawności ruchowej, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzona w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, rezygnacja z udziału w badaniu) oraz profilu bezpieczeństwa (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych oraz wystąpienia zgonu i wykrycia przeciwciał: neutralizujących, blokujących, skierowanych przeciw peginterfeonowi beta-1a).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznałej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [7], [8]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą przyczyną niepełnosprawności po urazach u młodych dorosłych [8], [9]. Choroba może zostać

rozpoznana w każdym wieku, przy czym najczęściej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Choroba ta dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11]. SM charakteryzuje duża zmienność przebiegu, a rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [8]. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów [9], [12]. Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną [9], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [8]. Obecnie wyróżnia się 3 główne postaci SM: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) u około 90% chorych, postać wtórnie-postępującą (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*, SPMS), w którą przechodzi większość chorych z postacią rzutowo-remisyjną oraz pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) – około 10% [12].

Substancją czynną produktu leczniczego Plegridy® jest peginterferon beta-1a, czyli interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksy-polietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu.

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania peginterferonu beta-1a zostały udowodnione w badaniu z randomizacją o akronimie Advance [5].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez: Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów (ang. *Association of British Neurologists*, ABN) [52], Kanadyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; CADTH), Kanadyjski Komitet ds. Leków (ang. *Canadian Drug Expert Committee*; CDEC) [56], Amerykańską Akademię

Neurologiczną (ang. *American Academy of Neurology*, AAN) [58], Fundację Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Foundation*; MSF) [59], Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych (ang. *Royal Australian College of General Practitioners*; RACGP) [61], Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF) [65], Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego (ang. *European Multiple Sclerosis Platform*; EMSP) [66], Królewskie Kolegium Lekarzy (ang. *Royal College of Physicians*; RCP) [116], Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies*; EFNS) [117], *Inland Empire Health Plan* (IHEP) [118] zalecają stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano również polskie zalecenia w analizowanym wskazaniu opracowane przez Sekcję Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, które zalecają stosowanie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru oraz immunoglobulin gamma. Należy jednak zaznaczyć, że chociaż immunoglobuliny gamma mają wpływ immunomodulacyjny oraz korzystnie działają na proces demielinizacji, a dotychczasowe wyniki są zachęcające, to ich efektywność nie została jeszcze udowodniona na większym materiale klinicznym [119]. Zaktualizowane polskie wytyczne z 2012 i 2014 roku również zalecają w I linii leczenia stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru [121], [126]. Odnalezione wytyczne (światowe i polskie) nie wymieniają peginterferonu beta-1a, co wynika to z faktu, iż jest to nowy produkt, dopuszczony do obrotu w lipcu 2014 roku [134].

Do chwili obecnej (listopad 2014 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM [3]. Światowe agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC [78], kanadyjska CADTH [84], brytyjska

NICE [86], francuska HAS [93], niemiecka IQWiG [112] szkocka SMC [87], walijska AWMMSG [90] oraz szwedzka SBU [113] nie oceniały do tej pory (listopad 2014 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych peginterferonu beta-1a stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Obecnie produkt leczniczy Plegridy® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4]. W związku z czym Płatnik publiczny obecnie (listopad 2014 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Najodpowiedniejszą strategią refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Plegridy® we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, uznano finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD- 10 G.35)” [6]. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [132] produkt Plegridy® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Za finansowaniem produktu leczniczego Plegridy® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- leki immunomodulujące stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego są refundowane w Polsce w ramach programów lekowych, „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD- 10 G.35)”, zwanego programem leczenia lekami pierwszej linii, oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub Szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, zwanego programem leczenia lekami drugiej linii.
- leki zawierające interferon beta-1a, obok interferonu beta-1b i octanu glatirameru, są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD- 10 G.35)”, oznaczonego kodem B.29. Program ten

obejmuje populację zawierającą się w populacji rejestracyjnej leku Plegridy®, z wyjątkiem populacji dzieci w wiek od 12. do 18. roku życia.

- rozważane wskazanie – objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane (włączenie peginterferonu beta-1a),
- koszty refundacji stosowania produktu leczniczego Plegridy®, zbliżone do kosztów refundacji leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego” (por. rozdział 7.2.2.),
- zastosowanie produktu leczniczego Plegridy® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Plegridy® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Plegridy® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podanie produktu leczniczego Plegridy® ze względu na jego postać (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) może się odbywać w warunkach:

- hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000001),
- hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000003),
- przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000004) [136].

Koszt powyżej przedstawionych procedur dla płatnika publicznego wynosi odpowiednio: 468 PLN (9 punktów za 1 dzień, 52 PLN za punkt) w przypadku hospitalizacji jednodniowej oraz 104 PLN (2 punkty, 52 PLN za punkt) w przypadku przyjęcia pacjenta w warunkach ambulatoryjnych związanego z wykonaniem programu [136], [137]. Produkt leczniczy Plegridy[®] podawany jest podskórnie. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Plegridy[®] zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo [5]. Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że podanie produktu leczniczego Plegridy[®] najprawdopodobniej odbywać się będzie w warunkach ambulatoryjnych, w związku z czym koszt podania wyniesie 104 PLN (2 punkty, 52 PLN za punkt) [136], [137].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) stosowanego u dorosłych pacjentów w I linii leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w ramach programu lekowego.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Plegridy®, peginterferon beta-1a w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących peginterferonu beta-1a oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (peginterferon beta-1a, produkt leczniczy Plegridy[®], roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym), stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [5].

Należy zaznaczyć, że populację docelową stanowi subpopulacja populacji objętej programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego, ponieważ w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” możliwe jest leczenie chorych w wieku od 12. roku życia, natomiast peginterferon beta-1a stosowany ma być w subpopulacji osób dorosłych (od 18. roku życia) oraz chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Plegridy[®] (peginterferon beta-1a) w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia peginterferonem beta-1a w ramach programu zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia peginterferonem beta-1a w ramach Programu Zdrowotnego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [6].

Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek od 18 roku życia. 2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu. 3. W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. 4. Uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji. 5. Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. <p>Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii.</p> <p>Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta-1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon, <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży, - aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze, - przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, <ul style="list-style-type: none"> - pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.
<p>Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a i octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Czas trwania choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) od 0 do 3 lat - 6 pkt., b) od 3 do 6 lat - 4 pkt., c) powyżej 6 lat - 2 pkt.,

Kryteria włączenia
2. Liczba rzutów choroby w ostatnim roku: a) 3 i więcej - 5 pkt., b) od 1 do 2 - 4 pkt., c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt., d) brak rzutów - 1 pkt., 3. Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia): a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt., b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt., c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.
Kryteria wyłączenia z programu
1. Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą. 2. Przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt. w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową. 3. Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji). 4. Ciąża. 5. Aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze. 6. Pojawienie się przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [7], [8]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i po urazach drugą przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [8], [9]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Choroba ta dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11]. SM charakteryzuje duża zmienność przebiegu, a rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [8]. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów [9], [12]. Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną [9], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [8]. Obecnie wyróżnia się 3 główne postacie SM: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) u około 90% chorych, postać wtórnie-postępującą (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS), w którą przechodzi większość chorych z postacią rzutowo-remisyjną oraz pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis*; PPMS) – około 10% [12]. Ponadto, wyróżnia się postać postępująco-nawracającą (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS) [10].

Rzut stwardnienia rozlanego jest to wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, który trwa ponad 24 godziny i powoduje pogorszenie stanu neurologicznego mierzonego w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności ruchowej Kurtzkiego (ang. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS) o ≥ 1 punkt. Objaw bądź objawy, które pojawiły się w czasie trwania rzutu, mogą ustąpić całkowicie lub częściowo. Zazwyczaj obserwuje się częściową poprawę, co związane jest z pewnym ubytkiem neurologicznym. Występowanie kolejnych rzutów choroby prowadzi zazwyczaj do narastającej niepełnosprawności [7].

2.2. KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZLANEGO

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje stwardnienie rozlane pod kodem ICD-10 G.35 [13]. Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego według ww. klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

Biorąc pod uwagę przebieg naturalny choroby można wyróżnić cztery podstawowe postacie stwardnienia rozlanego:

1. Postać rzutowo-remisyjna (inaczej nawracająco-zwalniająca) (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) – przebiegająca z rzutami, najczęściej występująca postać choroby.
2. Postać pierwotnie-postępująca (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; PPMS) – brak rzutów choroby, od początku choroby obserwuje się stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego.
3. Postać wtórnie-postępująca (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS) – w początkowym etapie choroby występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego.
4. Postać postępująco-nawracająca (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS) – w tej postaci obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, mogą również występować rzuty [7], [14].

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

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

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

2.3. SKALA OCENY NASILENIA OBJAWÓW CHOROBY

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS).

Tabela 3. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [29].

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o

- 2.3. Skala oceny stopnia nasilenia objawów choroby
 2.4. Etiologia i czynniki ryzyka stwardnienia rozsianego



Stopień	Charakterystyka chorego
	stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

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

2.4. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Etiologia stwardnienia rozsianego nie została jednoznacznie ustalona [7]. SM jest chorobą o wieloczynnikowej patogenezie. Rozwój choroby związany jest z różnymi czynnikami: genetycznymi, immunopatologicznymi i środowiskowymi [15]. Obecnie dostępne dane przemawiają za etiologią autoimmunologiczną choroby z wtórną neurodegeneracją [7].

Czynniki immunologiczne

Pomimo braku jednoznacznej etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, podstawowym procesem patologicznym choroby jest demielinizacja neuronów. Proces ten zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, w wyniku którego dochodzi do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym, a także przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom) [18]. Osłonki mielinowe uczestniczą w przesyłaniu impulsów między komórkami nerwowymi. Utrata otoczki mielinowej otaczającej aksony

utrudnia transmisję potencjałów czynnościowych i prowadzi do nieprawidłowych wzorców przewodnictwa nerwowego (zaburzenie lub przerwanie przewodnictwa). Oligodendrocyty są odpowiedzialne za powstawanie i utrzymywanie mieliny wokół wielu aksonów. Zniszczenie jednego oligodendrocytu wpływa na utratę mieliny wokół kilku aksonów, z kolei utrata wielu oligodendrocytach ogranicza zdolność do regeneracji obszaru demielinizacji. Uważa się, że za zniszczenia występujące w obrębie istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T (komórkowa), skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Obecnie dostępne są również opisy przypadków, które przedstawiają zmiany w obrębie substancji szarej. Za proces zapalny istoty szarej prawdopodobnie odpowiedzialna jest humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, że wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, lecz nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby [17], [19].

Czynniki genetyczne

Stwardnienie rozsiane nie należy do chorób dziedzicznych. Jednak, występowanie SM u krewnych pierwszego stopnia tj.: rodziców, rodzeństwa, może znacząco zwiększać indywidualne ryzyko rozwoju choroby. Dostępne badania wykazały, że w populacji z podwyższonym ryzykiem rozwoju SM istnieje większe występowanie niektórych genów. Czynniki genetyczne stwierdzono również w niektórych rodzinach, w których występuje więcej niż jedna osoba z SM. Niektórzy badacze wskazują, że człowiek rodzi się z genetyczną predyspozycją do reagowania na określony czynnik środowiskowy, który po ekspozycji, wywołuje odpowiedź immunologiczną organizmu. Nowoczesne techniki identyfikacji genów przyczyniają się do odpowiedzi na pytania o rolę genów w rozwoju stwardnienia rozsianego [18]. Najbardziej znaczący związek genetyczny z SM występuje w odniesieniu do głównego kompleksu układu zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*; MHC), skupiska genów zlokalizowanych na chromosomie 6, które odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Znacznie mniejszy odsetek przypadków stwardnienia rozsianego może być wynikiem zmian receptorów interleukiny-7 (IL-7) i interleukiny-2 (IL-2), które są odpowiedzialne za prawidłową regulację układu odpornościowego [16].

Czynniki środowiskowe

Do czynników środowiskowych związanych z rozwojem stwardnienia rozsianego należą: miejsce urodzenia, migracje, ekspozycja na światło i witaminę D, warunki geologiczne, zanieczyszczenia środowiska, dieta i hormony [15]. Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione na niektórych obszarach geograficznych świata [16]. Częstość występowania stwardnienia rozsianego wzrasta wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, czyli wraz z oddalaniem się od równika na północ jak

i na południe. Rozprzestrzenienie geograficzne choroby wykazuje znaczne różnice. W krajach leżących w okolicy równika – w Afryce, Ameryce Południowej i Azji – jest to choroba prawie nieznaną, natomiast w krajach oddalonych od równika – w Europie (w tym i w Polsce), w Ameryce Północnej – częstość tej choroby jest wielokrotnie większa. Badania nad migrującymi społecznościami dostarczyły dowodów na wpływ czynników środowiskowych na rozwój SM [15]. Coraz więcej danych wskazuje, że witamina D odgrywa ważną rolę. Osoby, które mieszkają bliżej równika mają większy dostęp do światła słonecznego, co przekłada się na wyższy poziom naturalnie wytwarzanej witaminy D, która wspiera system immunologiczny i może przyczynić się do ochrony przed wystąpieniem chorób immunologicznych takich jak stwardnienie rozsiane [18]. Z kolei ludzie żyjący na dużych szerokościach geograficznych, mają ograniczony dostęp do światła słonecznego, stąd w ich organizmie nie ma wystarczającej ilości witaminy D, co przekłada się na zwiększone ryzyko zachorowania na SM. Innymi, być może także ważnymi czynnikami prowokującymi stwardnienie rozsiane, są warunki geologiczne, zanieczyszczenie środowiska, dieta, hormony, palenie papierosów [15]. Badania wykazały, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na SM, a także jest związane z cięższą postacią i szybszą progresją choroby. Dowody wskazują również, że rzucenie palenia - przed lub po wystąpieniu stwardnienia rozsianego, przyczynia się do wolniejszego postępu niepełnosprawności [18].

Czynniki zakaźne

W związku z faktem występowania ciągłej ekspozycji na wirusy, bakterie i inne drobnoustroje w dzieciństwie, a także biorąc pod uwagę dostępną wiedzę odnośnie do przyczyn demielinizacji komórek nerwowych spowodowanych stanami zapalnymi wywołanymi przez wirusy, możliwe jest, że wirus lub inny drobnoustrój może być czynnikiem wyzwalającym proces chorobowy stwardnienia rozsianego. W badaniach naukowych wirusy i bakterie między innymi: odry, nosówki psów, opryszczki, Epsteina-Barr i *Chlamydia*, płuc były lub są badane pod kątem określenia ich potencjalnego wpływu na rozwój SM, przy czym żaden z tych czynników nie ma udowodnionego wpływu na rozwój stwardnienia rozsianego [18].

Czynniki ryzyka stwardnienia rozsianego:

- wiek – stwardnienie rozsiane zazwyczaj ujawnia się między 20. a 50. rokiem życia (średnio w wieku 30 lat), rzadko u osób poniżej 15. i powyżej 60. roku życia,
- płeć – SM znacznie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn,
- rasa – choroba występuje na całym świecie, jednak znacznie częściej chorują ludzie rasy białej pochodzący z Europy północnej, zwłaszcza szwedzkiego pochodzenia,
- dodatni wywiad rodzinny – osoby, u których w rodzinie występowało stwardnienie rozsiane są prawdopodobnie bardziej narażone na wystąpienie choroby [16].

Możliwe czynniki ochronne:

Doustne środki antykoncepcyjne i estrogeny – wyższy poziom estrogenu może powodować czasowe obniżenie ryzyka rozwoju SM. Dostępne badania wskazują, że doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen oraz ciąża mają korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby. Ryzyko pierwszego rzutu stwardnienia rozсіяnego wzrasta w ciągu 6 miesięcy po porodzie [16].

2.5. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

2.5.1. DIAGNOSTYKA

Obecnie nie ma jednej skutecznej i niezawodnej metody zdiagnozowania stwardnienia rozсіяnego. Zdiagnozowanie SM może być trudne, a proces ten może być długotrwały [24].

Diagnostyka stwardnienia rozсіяnego opiera się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu rezonansu magnetycznego, badaniu potencjałów wywołanych oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego [7], [23], [24].

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

Podstawowym badaniem służącym potwierdzeniu rozpoznania stwardnienia rozсіяnego jest obraz kliniczny choroby w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego. Badanie to pozwala na wskazanie rozсіяnego procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym i progresję choroby w czasie [23].

W obrazie rezonansu magnetycznego stwierdza się w sekwencji T₂ rozсіяne ogniska wzmocnionej intensywności sygnału w substancji białej okołokomorowej, w centrum półowalnym, w ciele modzelowatym, w pniu mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W obrazie T₁ niektóre z tych zmian są hipointensywne. W celu sprawdzenia aktywności zmian stosuje się kontrast (pochodną gadoliny), który przenika przez uszkodzoną barierę krew-mózg i wzmacnia aktywne zmiany [23].

Dodatkowym badaniem wspomagającym rozpoznanie jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które ujawnia proces zapalny w postaci zwiększonego stężenia immunoglobulin IgG oraz obecności prążków oligoklonalnych [23]. W przypadkach, gdy objawy kliniczne odpowiadają tylko jednemu ognisku, pomocne mogą być badania potencjałów wywołanych, które mogą ujawnić subkliniczne uszkodzenie w drodze wzrokowej lub somatosensorycznej [23]. Badanie wzrokowych potencjałów

wykazujące wydłużenie latencji P100 z dobrze zachowaną morfologią fali może być wykorzystane w celu obiektywnego wykazania istnienia drugiego ogniska choroby [22]. W przypadku niejednoznacznych rozpoznań klinicznych dodatkowo można wykonać badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiecia zapalenia nerwu wzrokowego [7].

2.5.2. ROZPOZNIANIE

W rozpoznaniu stwardnienia rozsianego stosowane są przede wszystkim kryteria McDonalda, które zostały w 2010 roku uaktualnione przez Polmana i wsp. [20]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

Według niniejszych kryteriów wyróżnia się trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych),
- nie-stwardnienie rozsiane (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM),
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione) [20].

Tabela 4. Kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego [7], [20].

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska albo obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko oraz wiarygodne dane z wywiadu świadczące o przebytych wcześniej rzucie**.	Brak [^] .
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko.	Lokalizacyjne rozsianie zmian ustalone na podstawie: - ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym) ^{^^} ; lub - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska.	Czasowe rozsianie zmian ustalone na podstawie: - równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub - nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub, - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny).	Lokalizacyjne i czasowe rozsianie zmian ustalone na podstawie: 1) W odniesieniu do lokalizacyjnego rozsiania zmian: a) ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym) ^{^^} ; lub b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN, 2) W odniesieniu do czasowego rozsiania zmian: a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
	badania MR; lub b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
Postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM).	Postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione ≥ 2 z 3 poniższych kryteriów*: 1) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w mózgu na podstawie ≥ 1 ogniska na obrazach T2-zależnych** w ≥ 1 lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe). 2) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥ 2 ognisk na obrazach T2-zależnych** rdzenia kręgowego. 3) Dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG).
<p>Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U pacjenta z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia wymienione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.</p> <p>* Rzutem określa się wystąpienie objawów typowych dla ostrego epizodu zapalnego powodującego demielinizację w obrębie OUN, zgłaszanych subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzanych obiektywnie, występujących aktualnie lub w przeszłości, utrzymujących się przez ≥ 24 h i niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem. Rzut należy udokumentować badaniem neurologicznym przeprowadzonym w czasie trwania rzutu, chociaż w niektórych przypadkach za wiarygodny dowód przebytego epizodu demielinizacji można uznać dane z wywiadu wskazujące na typowe objawy i przebieg rzutu SM, nawet jeżeli nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych. Napadowe zaburzenia neurologiczne (aktualne lub przebyte) powinny występować w postaci licznych epizodów utrzymujących się przez ≥ 24 h. Ustalenie pewnego rozpoznania SM wymaga potwierdzenia ≥ 1 rzutu badaniem neurologicznym, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów zgłaszających zaburzenia widzenia lub neuroobrazowaniem za pomocą MR pokazującym ogniska demielinizacji w obszarach OUN zgodnych z lokalizacją stwierdzonych wcześniej zaburzeń neurologicznych.</p> <p>** Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie obiektywnych objawów neurologicznych udokumentowanych w czasie 2 rzutów jest najpewniejsze. Za wiarygodne dane z wywiadu, wskazujące na przebycie 1 rzutu, w czasie którego nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych, można uznać przebyte epizody, cechujące się objawami i przebiegiem typowymi dla zapalnego procesu demielinizacyjnego; niemniej jednak ≥ 1 rzut musi być potwierdzony objawami neurologicznymi stwierdzanymi obiektywnie.</p> <p>^ Żadne dodatkowe badania nie są wymagane. Pożądane jest jednak, aby w każdym przypadku rozpoznania SM oceniać wyniki badań neuroobrazowych zgodnie z przedstawionymi kryteriami. Jeżeli wykonano badania neuroobrazowe lub inne badania dodatkowe (np. badanie PMR), a uzyskane wyniki są ujemne, należy zachować szczególną ostrożność przed ustaleniem rozpoznania SM, rozważając koniecznie inne możliwe przyczyny. Rozpoznanie SM można ustalić jedynie, gdy nie ma bardziej wiarygodnego wyjaśnienia zaburzeń występujących u pacjenta. Ponadto, rozpoznanie SM muszą potwierdzać objawy obiektywne.</p> <p>^^ Nie ma wymogu stwierdzenia ognisk wykazujących wzmocnienie sygnału po podaniu gadolinowego środka kontrastowego; u pacjentów z zespołem pniowym lub rdzeniowym nie liczy się ognisk wywołujących objawy kliniczne.</p>	

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

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

- zakażenia (bakteryjne – kiła, borelioza; wirusowe – HIV),
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół mózgowej autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami

i leukoencefalopatią [ang. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL], choroby mitochondrialne, migrena),

- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego,
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego,
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie,
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak),
- sarkoidozę,
- leukodystrofie (adrenoleukodystrofię, leukodystrofię metachromatyczną),
- starcze zmiany istoty białej,
- niedobór witaminy B12,
- niezidentyfikowane jasne pola w obrazie rezonansu magnetycznego [7].

2.5.3. OBJAWY

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

Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się:

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

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

Przyczyną jest:

- ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego – objawia się ubytkiem w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, pogorszeniem ostrości widzenia, zaburzeniem percepcji kolorów, bólem gałki ocznej i okolicy nadoczodołowej po tej samej stronie, nasilającym się w czasie odwodzenia gałki ocznej. Dolegliwości mogą się utrzymywać od kilku godzin do kilku dni; zdarza się, że narastają w ciągu kilku tygodni. U większości chorych objawy ustępują w ciągu 2–3 miesięcy, ale

mogą się też utrzymywać nawet przez rok. Rzadko uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nieodwracalne i powoduje ślepotę. Brak objawów poprawy po upływie 2 tygodni nakazuje wnikliwą diagnostykę różnicową.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 5. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39].

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

2.6. ROKOWANIE

Biorąc pod uwagę dużą zmienność przebiegu stwardnienia rozsianego rokowanie jest bardzo trudne do określenia i bardzo często jest niepewne [7]. SM nie jest chorobą śmiertelną, z wyjątkiem rzadkich przypadków ciężkiej postaci choroby. Zazwyczaj chorych na stwardnienie rozsiane charakteryzuje zbliżona długość życia do tej obserwowanej w danym społeczeństwie. Należy podkreślić, że

przeprowadzone w Polsce między 1960 a 1995 rokiem badanie wykazało, że życie chorego na stwardnienie rozsiane, u którego nie włączono terapii lekami immunomodulującymi było krótsze o 17 lat [123]. Większość pacjentów z SM w przebiegu choroby nie staje się niepełnosprawna, około 2/3 pacjentów 20 lat po rozpoznaniu choroby nie potrzebuje do funkcjonowania wózka inwalidzkiego, przy czym osoby te zazwyczaj poruszają się o lasce lub kuli [16]. Inne źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować [7]. Z kolei na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje wskazujące, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [47]. W 10–30% przypadków choroba przebiega łagodnie. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [7]. Ważnym aspektem związanym z przebiegiem stwardnienia rozsianego jest między innymi absencja chorobowa. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) oraz raportem [122] w Polsce w 2012 roku wydano 14,8 tys. zaświadczeń lekarskich z powodu stwardnienia rozsianego. Liczba ta związana jest z prawie 244 tys. dni absencji chorobowej z powodu SM. Warto również zaznaczyć, że przeciętne trwanie jednego zaświadczenia lekarskiego w 2012 roku wyniosło prawie 17 dni. W 2012 roku co najmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy z powodu SM otrzymało 5,3 tys. osób, a przeciętna absencja chorobowa jednego chorego wyniosła ponad 46 dni. Zdecydowanie częściej zaświadczenie lekarskie wystawiano kobietom (67%) w porównaniu do populacji chorych mężczyzn. Warto również zaznaczyć, że najwięcej wydanych zaświadczeń lekarskich z tytułu niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego wydano osobom między 30. a 49. rokiem życia. Dodatkowo lekarze orzecznicy ZUS w 2012 roku z powodu SM wydali ponad 450 orzeczeń pierwszorazowych oraz ponad 3,5 tys. orzeczeń ponownych w związku z niezdolnością do pracy. W obu przypadkach zdecydowaną większość stanowiły kobiety [122].

Najkorzystniejsze rokowanie obserwuje się u osób, u których początkowe objawy choroby były przemijające i mało nasilone, a do momentu wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Z kolei niekorzystne rokowanie obserwuje się w postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu SM poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby [7]. Ciężkość choroby jak i jej progresja, różni się znacząco u różnych pacjentów. Około 20% pacjentów charakteryzuje brak objawów klinicznych. Kolejne 20% doświadczenia szybkiej progresji choroby. Należy zaznaczyć, że u większości pacjentów jest obserwowany pewien stopień progresji choroby [16]. Średni czas przeżycia od momentu zachorowania wynosi 35–40 lat, choroba skraca oczekiwane przeżycie o około 6–7 lat w porównaniu ze zdrowymi osobami. Około 60% pacjentów przeżywa 35 lat. Przeżycie jest zależne od płci i wieku [41].

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

Tabela 6. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozсіяnym [7], [17].

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

MRI – rezonans magnetyczny.

2.7. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZŚIANEGO

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZŚIANEGO W POLSCE

Stwardnienie rozсіяne należy do najczęstszej choroby układu nerwowego występującej u młodych dorosłych [30]. W Polsce szacuje się, że na stwardnienie rozсіяne choruje między 40 a 60 tys. osób [28], [32], [38]. Według raportu „Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozсіяnego w Polsce” liczba pacjentów poddanych hospitalizacji w związku ze stwardnieniem rozсіяnym wyniosła ponad 12,5 tys. [122]. Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia; szczyt zachorowania przypada na około 30. rok życia [7], [11], [26], [28], [30]. Warto również zaznaczyć, że inne źródła wskazują na medianę oraz średni wiek zachorowania na stwardnienie rozсіяne w przypadku mężczyzn odpowiednio wiek 23,5 i 30 lat, przy czym w przypadku kobiet wiek ten jest niższy o 5 lat. Postać rzutowo-remisyjna SM ujawnia się średnio między 25. a 29. rokiem życia. Postać ta może przekształcić się we wtórnie-postępującą średnio w wieku 40–44 lat. Postać pierwotnie-postępująca średnio ma swój początek w wieku 35–39 lat. Początek SM rzadko może wystąpić po 70. roku życia [15]. Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozсіяne jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród osób młodych. W ciągu roku w Polsce rozpoznaje się około 2 tys. nowych przypadków SM [32]. Częstość występowania stwardnienia rozсіяnego w Polsce waha się w zakresie 45–92 zachorowań na 100 tys. osób. Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione dane są jedynie szacunkami, gdyż w Polsce brak jest badań epidemiologicznych obejmujących swoim zasięgiem całą populację kraju [32]. Z kolei w projekcie Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozсіяnym na lata 2006–2008 wskazano, że częstość występowania SM w Polsce wynosi 150 przypadków na każde 100 tys. mieszkańców [29]. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia z 2011 roku wskazują na populację chorych na stwardnienie rozсіяne równą 44 856 osób [26].

W Polsce nie jest prowadzony żaden krajowy rejestr chorych na stwardnienie rozsiane. Dotychczasowo przeprowadzono jedynie badania epidemiologiczne dla wybranych terenów i miast Polski. Określono wskaźniki dla SM w odniesieniu do środkowo-zachodniej, północno-zachodniej i wschodniej polski tzn.: Leszna, Gniezna, Szczecina, Tczewa, Szczecinka, Lublina. Badania te obejmowały jedynie 10% powierzchni oraz populacji kraju [32].

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

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

Tabela 7. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30].

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

¹ SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby świadczeniodawców w poszczególnych oddziałach wojewódzkich Narodowego Funduszu Zdrowia, którzy zawarli umowy na realizację świadczeń w zakresie: program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego.

Tabela 8. Liczba świadczeniodawców, którzy zawarli umowy w leczeniu szpitalnym z OW NFZ w zakresie programu lekowego – leczenie stwardnienia rozsianego [122].

Województwo	Liczba chorych
Mazowieckie	20
Śląskie	17
Małopolskie	13
Dolnośląskie	10
Łódzkie	7
Świętokrzyskie	7
Podkarpackie	7
Pomorskie	6
Kujawsko-Pomorskie	5
Lubelskie	5
Warmińsko-Mazurskie	5
Wielkopolskie	5
Lubuskie	4
Zachodniopomorskie	2
Opolskie	2
Podlaskie	1
Razem	116

Jak wynika z informacji zawartych w powyższej tabeli istnieje ogromna dysproporcja pomiędzy poszczególnymi województwami w dostępności placówek świadczących realizację programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” dla pacjentów.

Kolejnym aspektem obrazującym trudną sytuację chorych w Polsce w dostępie do świadczeń w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego jest kwestia związana z listami oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej w zakresie ww. programu lekowego. Na podstawie raportu [122], w ramach którego ze 136 oddziałów neurologicznych 65,4% nie zgłaszało kolejek. Jedynie 34,6% (47 oddziałów) wykazało niniejszy problem. Warto zaznaczyć, że najdłuższe średnie czasy oczekiwania na leczenie stwardnienia rozsianego wyniosły powyżej roku i zostały zaraportowane przez Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie oraz Szpital Specjalistyczny w Kościerzynie Sp. z o.o. [122]. Dodatkowo raport opracowany przez *Charles River Associates* w 2014 roku wskazuje na bardzo małą dostępność do nowoczesnego leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Polska spośród 15 wybranych do analizy krajów (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Norwegia, Polska, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania, Słowenia, Szwecja) zajmuje ostatnie miejsce z najniższym wskaźnikiem chorych na SM otrzymujących leczenie modyfikujące przebieg choroby. Wskaźnik ten wynosi zaledwie 13%, w porównaniu do 69% np. w Niemczech [127].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego w Polsce w 2013 roku aktualna liczba mieszkańców wynosiła 38 496 tys. mieszkańców (stan na 31 grudnia 2013 roku) [35].

Na podstawie danych udostępnianych przez Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF) w Polsce w 2013 roku na SM chorowało 64 osoby na 100 tys. [34]. Uwzględniając liczbę mieszkańców w Polsce w 2013 roku [35], obliczono chorobowość, która wynosi około 24 637 chorych.

Z kolei biorąc pod uwagę częstość występowania stwardnienia rozsianego w oparciu o dane zawarte w Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym [29] oraz uwzględniając liczbę mieszkańców Polski w 2013 roku [35], można założyć, że zgodnie z tymi danymi w Polsce chorobowość wynosi 57 744 chorych. Dodatkowo, zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce w 2011 roku liczba chorych wynosiła 38 050 pacjentów [30].

Podsumowując, dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła. Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione informacje można szacować, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane waha się między 24 637 a 57 744 chorych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Plegridy® [5] będzie on stosowany w populacji chorych na stwardnienie rozsiane z postacią rzutowo-remisyjną. Zgodnie z literaturą naukową postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego występuje u około 70,5–85% chorych [7], [26], [37]. Uwzględniając częstość występowania postaci rzutowo-remisyjnej SM oraz szacowaną liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce, można przypuszczać, że w Polsce żyje między 17 246 a 49 082 chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM.

Dodatkowo w oparciu o raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej – Terapeutyczny Program Zdrowotny (TPZ) „Leczenie stwardnienia rozsianego” (listopad 2011) [36], przedstawiono potencjalną liczbę pacjentów poddanych terapii w programie zdrowotnym Narodowego Funduszu Zdrowia (Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego”).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia stwardnienia rozsianego z podziałem na lata.

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych w ramach TPZ/Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” w latach 2008–2012 [124].

Liczba pacjentów	Rok				
	2008	2009	2010	2011	2012
	2 845	3 704	4 169	4 619	5 632

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono potencjalną liczbę pacjentów w latach 2014–2016 poddanych terapii z powodu SM w oparciu o dane sprzedażowe NFZ [128].

Tabela 10. Potencjalna liczba pacjentów leczonych z powodu SM w latach 2014–2016 [128].

Wariant	Rok		
	2014	2015	2016
Liczba pacjentów	5,8 tys.	6,5 tys.	7,3 tys.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę osobołat terapii w latach 2012–2014 w oparciu o raport Betaferon.

Tabela 11. Liczba osobołat terapii w latach 2012–2014 – AOTM; Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: AOTM-OT-431-9/2011 oraz AOTM-OT-430-7/2011 [36].

Wariant	Rok		
	2012	2013	2014
Scenariusz podstawowy	3 600	4 231	4 231
Scenariusz minimalny	3 608	4 111	4 111
Scenariusz maksymalny	3 724	4 382	4 382

W raporcie założono, że liczba osobołat terapii w programie leczenia stwardnienia rozsianego będzie utrzymywała się na stałym poziomie, wynikającym z wartości kontraktów podpisanych przez NFZ w 2011 roku (3 166). W związku z powyższym założono dodatkowo, że wydłużenie programu od roku 2012 spowoduje wzrost liczby pacjentów w pierwszych dwóch latach nowego programu (w związku z możliwością kontynuacji leczenia powyżej obowiązujących dotychczas trzech lat) oraz ustabilizowanie wielkości populacji po roku 2013 [36].

W raporcie dla produktu leczniczego Rebif[®] przyjęto, że od początku 2012 roku obowiązywałyby nowe kryteria zakończenia leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym, zgodnie z tym projektem TPZ uwzględniające możliwość przedłużenia terapii do maksymalnie 5 lat. Przyjęto, że każdego roku średnio około 1/3 pacjentów leczonych w TPZ kończy 3. rok leczenia (szczegółowa analiza została przedstawiona na rysunku 1 dotyczącym symulacji długości procesu leczenia chorych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [124]). Stanowią oni grupę docelową dla dodatkowego 2-letniego okresu leczenia z udziałem interferonu beta. Operując rocznymi pacjentoterapiami, założono, że w stanie równowagi, ich liczba powinna być średnio o 2/3 wyższa niż w chwili obecnej przy 3-letnim okresie leczenia. Dodatkowo, z opinii ekspertów wynika, że średnio około 87% chorych kończących 3. rok leczenia w TPZ spełnia

kryteria do przedłużenia leczenia o kolejny rok. Uwzględniając te założenia przyjęto, że w pierwszym, 12-miesięcznym okresie od wdrożenia przedłużonego TPZ leczenia stwardnienia rozsianego, przewidywana liczba pacjentoterapii będzie równa prognozowanej w scenariuszu aktualnym liczbie pacjentoterapii powiększonej o 87% z 1/3 pacjentoterapii obliczonej dla roku poprzedzającego. Obliczenia dla dalszych lat wykonano analogicznie, doliczając jednakże 87% z pacjentów, którzy w poprzednich latach leczeni byli przez dodatkowy 4. i 5. rok i odejmując pacjentów, którzy w danym roku zakończyli 5 rok terapii [36].



2.7.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE

Według danych szacunkowych na świecie na stwardnienie rozsiane choruje około 2,5 mln osób, z czego ponad 500–600 tys. żyje w Europie [30], [32]. Według danych Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Foundation*) szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych choruje na stwardnienie rozsiane około 350–500 tys. ludzi. U około 200 osób rozpoznaje się SM w ciągu tygodnia. Należy jednak zaznaczyć, że w Stanach Zjednoczonych nie ma obowiązku zgłaszania nowych przypadków stwardnienia rozsianego, w związku z czym przedstawione dane nie obrazują w pełni zjawiska, a dane są szacunkowe [31], [38].

Dokonano również analizy danych udostępnianych przez Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF). W raporcie MSIF

wykazano, że w 2009 roku na świecie żyło 1 582 150 osób chorych na SM. Dane z tego raportu sugerują, że w Polsce w tym samym czasie było 50 tys. chorych na stwardnienie rozsiane. Z kolei w 2013 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane na świecie według MSIF wynosiła 1 670 751 (Polska 60 tys. chorych). Rozpowszechnienie SM w 2013 roku szacowane jest na 5 354 przypadków na 100 tys. osób, a zachorowalność wyniosła 249 przypadków w przeliczeniu na 100 tys. osób [34].

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

Tabela 12. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [77], [125].

Kraj	Rozpowszechnienie (na 100 tys. osób)	Zapadalność (na 100 tys. osób)
Australia	65,6	3,8
Austria	140	bd.
Belgia	100	-
Brazylia	15	bd.
Kanada	291	13,4
Chiny	1,5	bd.
Czechy	160	11
Dania	227	7,89
Finlandia	105	9
Francja	94,7	7,6
Niemcy	149	5
Włochy	113	4
Japonia	8	bd.
Holandia	88	5
Nowa Zelandia	73	4
Norwegia	160	7
Polska	64	1,5–3,7[^]
Hiszpania	100	4
Szwecja	189	5
Szwajcaria	110	4
Wielka Brytania	164	4
Stany Zjednoczone	135	3,2
Europa	-	3,8 ^{^^}
Świat	-	2,5 ^{^^}

bd. – brak danych. [^]na podstawie referencji [77]. ^{^^}na podstawie referencji [125].

Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione wśród kobiet (2–3 razy częściej w porównaniu do płci męskiej [7]), znacznie częściej występuje u osób rasy kaukaskiej w porównaniu do Latynosów czy Afroamerykanów, a w populacji azjatyckiej występuje stosunkowo rzadko. Stwardnienie rozsiane najczęściej rozpoznaje się u osób w wieku 20–50 lat, przy czym może również występować u dzieci i młodzieży oraz u osób starszych [31], [38].

2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

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

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

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości w odniesieniu do spastyczności, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, bólu, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń oddawania moczu, zaparcí oraz zaburzeń czynności seksualnych [7]. Zastosowanie tej terapii ma na celu przede wszystkim całkowite wycofanie lub przynajmniej zminimalizowanie objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby [27]. Skuteczne łagodzenie objawów stwardnienia rozsianego znacząco poprawia jakość życia chorych. W przypadku większości chorób przewlekłych, wielodyscyplinarne podejście jest kluczem do skutecznego leczenia i łagodzenia objawów tych schorzeń [25]. Leczenie spastyczności ma na celu poprawę funkcjonowania chorego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, ułatwienie opieki (pielęgnacji) oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni (w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem mięśni leczenie spastyczności nie jest wskazane, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może uniemożliwić poruszanie się), leczenie farmakologiczne obejmuje: miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). W przypadku leczenia inwazyjnie ciężkiej spastyczności stosuje się dokanałowe podanie baklofenu, fenolu oraz przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego i blokadę fenolową lub alkoholową nerwów obwodowych. Leczenie bólu obejmuje podanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), leków przeciwdepresyjnych (imipramina) oraz leków zwiotczających mięśnie (baklofen). Dodatkowo, w przypadku drżenia i ataksji leczenie farmakologiczne opiera się na podaniu gabapentyny, choć leczenie to jest mało skuteczne. Leczenie zaburzeń psychiatrycznych zależne jest od rodzaju występujących zaburzeń [7]. Osłabienie, zmęczenie mięśni jest widocznym objawem chorych na SM. W terapii farmakologicznej zmęczenia stosuje się między innymi amantadynę, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetynę, lub rzadziej modafinil). Dodatkowo w niektórych krajach stosuje się dalfamprdynę w celu poprawy przewodnictwa potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny poprzez zahamowanie kanałów potasowych, co

w efekcie przyczynia się do zwiększenia szybkości chodu [7], [25]. Leczenie zaburzeń oddawania moczu w początkowym okresie może ograniczyć się do zmniejszenia przyjmowanych płynów i regularnego oddawania moczu, przy czym w późniejszym etapie konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego, które zazwyczaj jest mało skuteczne ze względu na dyssynergię pęcherza moczowego [7].

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

Leczenie rzutu choroby

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

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

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Leki wpływające na przebieg choroby tj.: leki immunomodulujące i immunosupresyjne, mają na celu modyfikowanie, spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów (okresów zaostrzeń objawów), złagodzenie intensywności rzutów i zmniejszenie postępu niepełnosprawności (leki wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego). Leki modyfikujące przebieg choroby są skuteczne u około 30% pacjentów zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [27], [28].

Decyzję o włączeniu leczenia modyfikującego przebieg choroby powinien podjąć lekarz neurolog opiekujący się chorym. Do grupy leków pierwszego rzutu zalicza się leki immunomodulujące (interferon beta-1a i interferon beta-1b, octan glatirameru). Zastosowanie powyższej grupy leków przyczynia się do 30% redukcji częstości rzutów u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, przy czym obserwuje się również korzystny wpływ interferonu beta-1b na chorych

z wtórnie-postępującą postacią SM. Skuteczność leczenia octanem glatirameru jest porównywalna do terapii interferonem beta, mimo innego i nie do końca poznanego mechanizmu działania. Terapia preparatami immunomodulującymi powinna trwać ≥ 2 lata, przy czym w przypadku osiągnięcia pozytywnych efektów leczenia powinna być kontynuowana przez całe życie. Istotne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii modyfikującej odpowiedź immunologiczną, by zapobiec utrwalaniu się i kumulacji objawów neurologicznych zarówno dotyczących sprawności fizycznej, jak i poznawczej pacjenta [27]. W szczególnych sytuacjach (brak uzyskania odpowiedzi na standardowe leczenie lub bardzo aktywna postać choroby od początku jej trwania) należy stosować natalizumab oraz fingolimod [7]. Dodatkowo, natalizumab i fingolimod zalecane są jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami i/lub octanem glatirameru. Leki immunosupresyjne takie jak: mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, stosowane są wyłącznie w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami, pomimo leczenia immunomodulującego [7], [19]. W ostatnim czasie zostały zarejestrowane nowe leki: Tecfidera® (fumaran dimetylu), Aubagio® (teriflunomid), Lemtrada® (alemtuzumab) oraz opisywany w niniejszej analizie produkt leczniczy Plegridy® (peginterfeon beta-1a). Ich miejsce w terapii nie zostało jeszcze opisane w wytycznych [120].

Reasumując należy zaznaczyć, że dostępne strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszenie częstości rzutów stwardnienia rozsianego, a także na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, co w konsekwencji przyczynia się do spowolnienia rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności.

Poniżej opisano szerszej grupy leków, które w chwili pisania tej analizy były objęte refundacją ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35).

Interferony – to grupa białek, które występują w naturze. Interferony wytwarzane są przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami, które pośredniczą w aktywności przeciwwirusowej, przeciwproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Wyróżnia się trzy rodzaje interferonów: alfa, beta i gamma. Interferony alfa i beta należą do interferonów Typu I, a interferon gamma do Typu II [42]. Funkcja interferonu beta w warunkach homeostazy fizjologicznej polega na działaniu immunoregulacyjnym oraz na indukcji białek antywirusowych [40]. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi [42]. Interferon beta w zakresie działania immunoregulacyjnego obniża produkcję interferonu gamma i ogranicza ekspresję receptora interleukiny 2 oraz stymuluje makrofagi do syntezy interleukiny 10. Właściwości immunoregulacyjne interferonu beta odpowiedzialne są za korzystny wpływ w leczeniu stwardnienia rozsianego. W celach terapeutycznych stosuje się 2 formy farmakologiczne interferonu beta – interferon beta-1b i interferon beta-1a.

Interferon beta-1b produkowany jest w komórkach bakteryjnych, a interferon beta-1a w komórkach ssaczych. Obie formy interferonu beta stosuje się w leczeniu stwardnienia rozsianego [40].

Skuteczność interferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego wykazano między innymi w kontrolowanym badaniu przeprowadzonym na grupie 301 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM oraz w badaniu z randomizacją (N=383 chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM). Wyniki badań wykazały, że stosowanie interferonu beta-1a wiąże się ze zmniejszeniem postępującej niesprawności mierzonej jako 1,0 punktowy wzrost w skali EDSS (interferon beta-1a 35% vs placebo 22%) oraz zmniejszeniem o 1/3 częstości występowania nawrotów choroby w ciągu roku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem interferonu beta-1a są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności [42].

Skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego wykazano w kontrolowanym badaniu klinicznym. Badanie wykazało, że u pacjentów otrzymujących interferon beta-1b zmniejsza się częstość (30%) oraz stopień nasilenia rzutów choroby, jak również liczba hospitalizacji z powodu choroby. Ponadto, wydłużają się okresy remisji. Nie dowiedziono wpływu interferonu beta-1b na czas trwania rzutów choroby lub na objawy występujące między rzutami, a także nie zaobserwowano znaczącego wpływu na postęp choroby w rzutowo-remisyjnej postaci SM [44].

Octan glatirameru – jest kopolimerem 4 aminokwasów, których kompozycję oryginalnie modelowano na składzie aminokwasowym cząsteczki białka zasadowego mieliny (ang. *myelin basic protein*; MBP). Związek ten charakteryzują właściwości immunoregulacyjne, które wykorzystywane są w leczeniu stwardnienia rozsianego. Octan glatirameru zmniejsza reaktywność limfocytów rozpoznających cząsteczki białka zasadowego mieliny oraz sprzyja powstawaniu immunoregulacyjnych limfocytów produkujących cytokiny klasy Th2 [40].

Skuteczność glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego oceniono w wielośrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W badaniu tym wzięło udział 251 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Po okresie obserwacji wynoszącym 2 lata wykazano, że średni wskaźnik rzutów w grupie otrzymującej octan glatirameru był niższy o 29% niż w grupie placebo i wyniósł odpowiednio 1,19 vs. 1,68. Czas do kolejnego rzutu w grupie leczonej glatiramerem wyniósł 287 dni w porównaniu do 198 dni w grupie placebo. Dwuletnie badanie przedłużono o kolejne 11 miesięcy. Wyniki tej fazy wykazały korzystny wpływ glatirameru na stan kliniczny chorych na stwardnienie rozsiane w zakresie średniej częstości rzutów (wzrost o 32% względem placebo). Wpływ glatirameru oceniano również niezależnym badaniem (N=239), w którym wykonywano obraz rezonansu magnetycznego chorym na rzutowo-remisyjną postać SM w miesięcznych odstępach przez 9 miesięcy.

Wyniki wykazały, że liczba ognisk aktywnych, nowych ognisk oraz objętość całkowita zmian były istotnie mniejsze w grupie leczonej glatiramerem niż w grupie przyjmującej placebo. Octan glatirameru jest lekiem dobrze tolerowanym, a obserwowane działania niepożądane dotyczyły przede wszystkim miejscowych zmian skórnych po wstrzyknięciu, w wyjątkowych przypadkach dość znacznych oraz tak zwanej bliżej nieokreślonej reakcji systemowej, która polega na wystąpieniu uczucia duszności, ciężaru w klatce piersiowej, zaczerwienieniu twarzy i tachykardii. Reakcja taka może trwać kilka-kilkanaście minut i jest niegroźna [40].

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

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

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

Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia I linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[47]	Polska	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSRS)	-	Nie zidentyfikowano.
[48]		Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Rozsiane ich Opiekunów i Przyjaciół	-	Nie zidentyfikowano.
[49]		Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	-	Nie zidentyfikowano.
[119]		Sekcja Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	2000	Rekomendacje zalecają stosowanie w okresie ostrych rzutów choroby steroidy. Jako leczenie modyfikujące przebieg choroby zalecane jest stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru oraz immunoglobulin gamma. Należy jednak zaznaczyć, że immunoglobuliny gamma mają wpływ immunomodulacyjny oraz korzystnie działają na proces demielinizacji, jednak dotychczas nie udowodniono ich skuteczności klinicznej. Wytyczne poruszają również kwestie związane z leczeniem objawowym stwardnienia rozsianego.
[121]		Halina Bartosik-Psujek	2012	Zidentyfikowane wytyczne zalecają jako pierwszą linię leczenia SM terapię lekami immunomodulacyjnymi: interferonem beta-1a (Avonex®), rekombinowanym interferonem beta-1b (Betaferon®, Extavia®), naturalnym interferonem beta-1a (Rebif®) oraz octanem glatirameru (Copaxone®). Wytyczne poruszają również kwestie leczenia II i III linii SM.
[126]		Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	2014	Wytyczne opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają jak najszybciej po rozpoznaniu SM wprowadzenie leczenia immunomodulacyjnego, a w przypadku niezadowolającej skuteczności włączenie leczenia II linii. Do zalecanych leków I linii należą: interferon beta-1 i beta-1b oraz octan glatirameru.
[50], [51], [86]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2002 i 2003 (wytyczne z 2014 w trakcie przygotowywania)	Wytyczne nie zalecają stosowania w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego interferonu beta oraz octanu glatirameru . Zidentyfikowano również wytyczne z 2014 [131] roku, które jednak nie poruszają kwestii stosowania analizowanej interwencji.
[52]		Association of British Neurologists (ABN)	2009	Wytyczne zalecają stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych (EDSS <6,5) pod kierunkiem lekarza neurologa w przypadku pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat przed przystąpieniem do leczenia. Wytyczne zalecają stosowanie interferonu beta oraz octanu glatirameru . Dodatkowo, wytyczne zalecają również włączenie leczenia

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				interferonem beta lub octanem glatirameru w przypadku chorych, u których wystąpił 1 rzut choroby w ciągu ostatnich 2 lat (wymagane potwierdzenie badaniem rezonansu magnetycznego ciągłej aktywności choroby) oraz u chorych, u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wykazano aktywną klinicznie postać izolowaną SM (wyniki badania rezonansu magnetycznego wskazują na wysokie prawdopodobieństwo rozwoju stwardnienia rozsianego).
[116]		Royal College of Physicians (RCP)	2011	Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego stosowanie: interferonu beta-1a (produkt leczniczy Avonex® i Rebif®), interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) oraz octanu glatirameru .
[53]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Nie zidentyfikowano.
[54]	Belgia	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)	-	Nie zidentyfikowano.
[55]	Nowa Zelandia	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	-	Nie zidentyfikowano.
[56]	Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Drug Expert Committee (CDEC)	2011	Wytyczne zalecają jako I linię leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przy zastosowaniu octanu glatirameru lub interferonu beta-1b . Jako wstępne leczenie rekomendowany jest octan glatirameru, natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych należy stosować interferon beta-1b. W przypadku zastosowania interferonu beta-1b i braku odpowiedzi na leczenie zaleca się stosowanie octanu glatirameru. W przypadku nieskuteczności I linii leczenia zaleca się stosowanie fingolimodu, natalizumabu lub fumaranu dimetylu.
[57]		Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	-	Nie zidentyfikowano.
[58]	Stany Zjednoczone	American Academy of Neurology (AAN)	2002	Wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów z zaostrzeniem choroby. Zastosowanie glikokortykosteroidów może przynieść krótkotrwałe korzyści w szybkości poprawy sprawności. Wytyczne wskazują, że długotrwałe przyjmowanie glikokortykosteroidów może pozytywnie wpływać na chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Wytyczne zalecają jako leczenie I rzutu u chorych na rzutowo-remisyjną postać SM interferon beta oraz octan glatirameru . W przypadku nieskuteczności leczenia I rzutu, wytyczne rekomendują stosowanie natalizumabu, z wyjątkiem chorych, u których rozpoznano agresywną, szybko postępującą postać rzutowo-remisyjną SM. Należy zaznaczyć, że natalizumab nie może być łączony z innymi lekami. Pozostałym lekiem modyfikującym naturalny przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Stosowanie mitoksantronu obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przy czym

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				brak jednoznacznych dowodów wskazujących na zadowalający stosunek korzyści do ryzyka. Wobec powyższego terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których inne dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. W przypadku pozostałych leków tj.: dożylnego podania immunoglobulin, azatiopiryny, brak dowodów potwierdzających ich skuteczność w terapii chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM.
[59]		Multiple Sclerosis Foundation (MSF)	2014	Na stronie Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego. Autorzy zalecają rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby jak najwcześniej jest to możliwe. Leczenie należy kontynuować, chyba że nie obserwuje się wystarczających korzyści z leczenia, wystąpią niedopuszczalne działania niepożądane, bądź pojawiają się inne skuteczniejsze metody leczenia.
[60]		National Multiple Sclerosis Society (NMSS)	-	Nie zidentyfikowano.
[61]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	2011	Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych zaleca stosowanie w I linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru.
[62]		World Health Organization (WHO)	-	Nie zidentyfikowano.
[63]		National Health and Medical Research Council (NHMRC)	-	Nie zidentyfikowano.
[64]		Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)	-	Nie zidentyfikowano.
[65]	Międzynarodowe	Multiple Sclerosis International Federation (MSIF)	-	Na stronie Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego. Autorzy zalecają rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby jako I linia leczenia w oparciu o: interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru.
[66]		European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)	2008	Wytyczne zalecają stosowanie jako leczenie I rzutu interferonu beta oraz octanu glatirameru w terapii modyfikującej przebieg choroby. Wytyczne zalecają stosowanie natalizumabu jako leczenia II rzutu lub jako leczenia I rzutu w przypadku pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których w ciągu roku wystąpiły co najmniej 2 ciężkie rzuty choroby. W przypadku nieskuteczności leczenia I i II rzutu wytyczne zalecają stosowanie mitoksantronu i cyklofosfamidu.
[117]		European Federation of Neurological Societies (EFNS)	2005	Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do leczenia I rzutu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów oraz metyloprednizolonu w leczeniu nawrotów stwardnienia rozsianego.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[118]		Inland Empire Health Plan (IEHP)	2012	Wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u wszystkich chorych z ostrymi napadami stwardnienia rozsianego. Stosowanie tej terapii może być przydatne w długotrwałym leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Wytyczne rekomendują stosowanie interferonu beta u wszystkich pacjentów między innymi z rzutowo-remisyjną postacią SM. Dodatkowo zalecane jest stosowanie octanu glatirameru u chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Wytyczne opisują również zalecenia dotyczące stosowania innych leków w leczeniu SM, które jednak nie dotyczą analizowanego wskazania.

SM – Stwardnienie rozsiane.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zalecają stosowanie w pierwszej linii leczenia takich leków jak: interferon beta-1a [52], [58], [61], [116], [117], [118], [119], [121], [126], interferon beta-1b oraz octan glatirameru [50], [51], [52], [56], [58], [61], [86], [116], [117], [118], [119], [121], [126]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano również polskie zalecenia w analizowanym wskazaniu opracowane przez Sekcję Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, które zalecają stosowanie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru oraz immunoglobuliny gamma. Należy jednak zaznaczyć, że chociaż immunoglobuliny gamma mają wpływ immunomodulacyjny oraz korzystnie działają na proces demielinizacji, a dotychczasowe wyniki są zachęcające, to jeszcze nie zostały udowodnione na większym materiale klinicznym [119]. Zaktualizowane polskie wytyczne z 2012 i 2014 roku również zalecają w I linii leczenia stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru [121], [126]. Odnalezione wytyczne nie rekomendują peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co wynika z faktu, że jest to nowy produkt leczniczy (dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2014 roku) [134].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie peginterferonu beta-1a w formie roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (produkt leczniczy Plegridy®) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie [5].

Produkt leczniczy Plegridy® stanowi peginterferon beta-1a, czyli interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których peginterferon beta-1a może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie *up-regulation*), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „*down-regulation*”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania peginterferonu beta-1a w stwardnieniu rozsianym odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tylko częściowo poznana. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a została udowodniona w badaniu z randomizacją o akronimie Advance. W badaniu wzięło udział 1 512 chorych, którym podawano peginterferon beta-1a w dawce 125 mikrogramów w iniekcji podskórnej co 2 tygodnie (n=512) lub co 4 tygodnie (n=500) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (b=500). Wyniki badania wykazały, że stosowanie peginterferonu beta-1a co 2 tygodnie wiązało się ze zmniejszeniem rocznego wskaźnika rzutów o 36% w porównaniu z placebo po okresie 1 roku. Dodatkowo wykazano znacznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 39%, utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) o 38% po 12 tygodniach i o 54% po 24 tygodniach (analiza post-hoc). Efekt terapeutyczny obserwowano już po 6 miesiącach leczenia peginterferonem beta-1a w dawce 125 mikrogramów podawanym co 2 tygodnie, wykazując zmniejszenie o 61% liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z placebo. Pod względem punktów końcowych w postaci nawrotów i wyników badań rezonansu magnetycznego, peginterferon beta-1a w dawce 125 mikrogramów podawany co 2 tygodnie wykazywał liczbowo większy efekt terapeutyczny w porównaniu ze schematem podania leku co 4 tygodnie po okresie 1 roku [5].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym), stosowanej u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla peginterferonu beta-1a stosowanego w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich, jak i światowych wytycznych, substancje czynne zalecane do stosowania w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego obejmują:

- interferon beta-1a [52], [58], [61], [116], [117], [118], [119], [121], [126],
- interferon beta-1b [52], [56], [58], [61], [116], [117], [118], [119], [121], [126],
- octan glatirameru [52], [56], [58], [61], [116], [117], [118], [119], [121], [126].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. W chwili obecnej (listopad 2014 rok), zarówno interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru są refundowane w leczeniu stwardnienia rozsianego ze środków publicznych w Polsce [4].

Obecnie (listopad 2014 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku [4] znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- interferon beta-1a (Avonex[®] [42], Rebif 44[®] [43]),
- interferon beta-1b (Betaferon[®] [44], Extavia[®] [45]),
- octan glatirameru (Copaxone[®] [46]).

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Plegridy[®] (peginterferon beta-1a) w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wybrano:

- **interferon beta-1a,**
- **interferon beta-1b,**
- **octan glatirameru,**

ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia, będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - roczny wskaźnik rzutów choroby,
 - odsetek pacjentów z nawrotem choroby,
 - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej,

- liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
- liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem,
- liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- liczba nowych aktywnych zmian,
- objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
- objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem,
- objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- atrofia mózgu,
- wskaźnik transferu magnetyzacji,
- liczba nawrotów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami,
- liczba hospitalizacji związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego,
- ocena progresji niesprawności ruchowej,
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych,
- ocena funkcji wzrokowych,
- jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- brak aktywności choroby mierzona w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne,
- rezygnacji z udziału w badaniu,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko:
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - wystąpienia działań niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem,
 - wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
 - wystąpienia zgonu
 - wykrycia przeciwciał: neutralizujących, blokujących, skierowanych przeciw peginterfeonowi beta-1a.

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

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

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Interferon beta-1a [Komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [128]. <i>Komentarz:</i> Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK uznała za zasadne finansowanie Interferon beta 1-a ze środków publicznych pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ograniczenia kosztów zakupu leków, - ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, - prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <p>Uzasadnienie: Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i</p>	-	<p>Pozytywna/ negatywna rekomendacja [128]. <i>Komentarz:</i> Dnia 26 września 2011 roku Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 71/2011). Jednocześnie Prezes AOTM, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 70/2011).</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
	<p>niskiej opłacalności.</p> <p>Pozytywna/ negatywna rekomendacja [128]. <i>Komentarz.</i> Dnia 26 września 2011 roku RK uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 86/2011). Jednocześnie RK, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 85/2011).</p>		
<p>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®) [Komparator]</p>	<p>Brak opinii [3].</p>	<p>Pozytywna opinia [67]. <i>Komentarz.</i> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>	<p>Pozytywna opinia [68]. <i>Komentarz.</i> Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>
<p>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®) [Komparator]</p>	<p>Brak opinii [3].</p>	<p>Pozytywna opinia [69], [70]. <i>Komentarz.</i> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferonum beta-1a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>	<p>Pozytywna opinia [71]. <i>Komentarz.</i> Dnia 7 lipca 2014 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.</p>
<p>Interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) [Komparator]</p>	<p>Brak opinii [3].</p>	<p>Pozytywna opinia [72]. <i>Komentarz.</i> Dnia 9 czerwca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-</p>	<p>Pozytywna opinia [73]. <i>Komentarz.</i> Dnia 9 czerwca 2014 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon®</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
		1b) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, z kategorią odpłatności: bezpłatnie.	(interferonum beta-1b) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)“.
Interferon beta-1b (produkt leczniczy Extavia®) [Komparator]	Brak opinii [3].	Pozytywna opinia [74]. <i>Komentarz:</i> Dnia 21 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35), z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Pozytywna opinia [75]. <i>Komentarz:</i> Dnia 21 lipca 2014 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferonum beta-1b), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)“, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
Octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) [Komparator]	Negatywna rekomendacja [128]. <i>Komentarz:</i> Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby (stanowisko nr 01/2007).	Pozytywna/negatywna rekomendacja [76]. <i>Komentarz:</i> Dnia 13 sierpnia 2012 roku RP wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" (stanowisko nr 47/2012).	Pozytywna rekomendacja [77]. <i>Komentarz:</i> Dnia 13 sierpnia 2012 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego“. Jednocześnie Prezes AOTM nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” (stanowisko nr 39/2012).
		Pozytywna rekomendacja [129]. <i>Komentarz:</i> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na	Pozytywna rekomendacja [130]. <i>Komentarz:</i> Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
		stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.	postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych; RK – Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru) stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena interwencji wnioskowanej oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [78].	-
	Komparator	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [79], [82], [83], [114]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®.	2005 2010 2011 2014
			Negatywna rekomendacja [81]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do leczenia chorób przewlekłych i stabilnych o długotrwałym przebiegu.	2011
		Interferon beta-1b	Negatywna rekomendacja [80]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® z braku jasnych dowodów efektywności klinicznej i kosztowej.	2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Octan glatirameru	Brak rekomendacji [78].	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [84].	-
	Komparator	Interferon beta-1a		
		Interferon beta-1b		
	Komparator	Octan glatirameru	Negatywna rekomendacja [86]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych interferonu beta-1a i interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru z powodu braku wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną oraz wysoki koszt leczenia.	2002
		Interferon beta-1a		
	Interferon beta-1b			
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [87]	-
	Komparator	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [88]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Avonex®.	2003
			Negatywna rekomendacja [89]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® w ramach NHS Szkocja z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu w analizowanym wskazaniu.	2012
		Interferon beta-1b	Negatywna rekomendacja [115]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® w ramach NHS Szkocja z powodu braku danych w zakresie długotrwałego wpływu leczenia na przebieg choroby. Nie wykazano ekonomicznej korzyści.	2007
		Octan glatirameru	Brak rekomendacji [87].	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [90].	-
	Komparator	Interferon beta-1a	Negatywna rekomendacja [91], [92]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Rebif® i Avonex® z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu.	2003 2012
		Interferon beta-1b	Brak rekomendacji [90].	-
Octan glatirameru				
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [93].	-
	Komparator	Interferon beta-1a	Pozytywna rekomendacja [94]–[102]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Avonex®, Rebif®.	2001 2002 2009 2010 2011 2012

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Interferon beta-1b	Pozytywna rekomendacja [103]–[108]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Betaferon®, Extavia®.	2002 2006 2010 2014
		Octan glatirameru	Pozytywna rekomendacja [109]–[111]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Copaxone®.	2002 2010 2011
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [112].	-
	Komparator	Interferon beta-1a		
		Interferon beta-1b		
		Octan glatirameru		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [113].	-
	Komparator	Interferon beta-1a		
		Interferon beta-1b		
		Octan glatirameru		

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

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Obecnie produkt leczniczy Plegridy® nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [4].

Płatnik publiczny obecnie (listopad 2014 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANE TECHNOLOGII

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Plegridy® we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, uznano finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD- 10 G.35)” [6].

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [132] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach

opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [133] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Aktualny program lekowy „leczenia stwardnienia rozsianego” uwzględnia pacjentów z analizowanej populacji tj. dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W ramach niniejszego programu wielolekowego możliwe jest stosowanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego opisano w rozdziale 2 niniejszej analizy [6].

Obecnie (listopad 2014 rok) produkt leczniczy Plegridy[®] nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy jednak zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (rozważając koszty ponoszone przez płatnika publicznego zarówno na refundację produktu leczniczego Plegridy[®] lub innych substancji czynnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, jak i na finansowanie świadczeń towarzyszących podaniu leków).

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Produkt Plegridy[®] powinien być stosowany u dorosłych (>18. roku życia) pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [5]. Dodatkowo kryteria włączenia do Programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu,

- w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją,
- uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3,
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie [6]. Tak określone warunki kwalifikacji oraz leczenia może jedynie zapewnić finansowanie w ramach programu lekowego.

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [132] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Zgodnie z powyższym produkt leczniczy Plegridy® będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego). Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Plegridy® będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedyne leki w grupie).

Podsumowując, za finansowaniem produktu leczniczego Plegridy® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- istniejący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” dla pacjentów w analizowanym wskazaniu (w ramach obecnego programu lekowego możliwe jest stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru),
- rozważane wskazanie – objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane (włączenie peginterferonu beta-1a),
- koszty refundacji stosowania produktu leczniczego Plegridy®, zbliżone do kosztów refundacji leków aktualnie stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (por. rozdział 7.2.2.),
- zastosowanie produktu leczniczego Plegridy® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Plegridy® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Plegridy® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).

7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

Z perspektywy płatnika publicznego do kosztów jednostkowych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego należy zaliczyć:

- koszt stosowania substancji czynnej (zdefiniowany w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, przy uwzględnieniu maksymalnych cen i limitów finansowania określonych w Wykazie leków refundowanych w programie lekowym),
- koszt diagnostyki w programie zdrowotnym (zdefiniowany w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) oraz
- koszt podania substancji czynnych (świadczenia pobytowe lub porady w trybie ambulatoryjnym definiowane w ramach Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe).

7.2.1. CENA PRODUKTU LECZNICZEGO PLEGRIDY® - BRAK FINANSOWANIA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Produkt leczniczy Plegridy® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w analizowanym wskazaniu przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w dniu 18 lipca 2014 roku [134]. Obecnie (listopad 2014 rok) produkt leczniczy Plegridy® nie jest finansowany w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [4].

7.2.2. CENA PRODUKTÓW LECZNICZYCH FINANSOWANYCH OBECNIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO”

Obecnie na rynku (listopad 2014 rok) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD- 10 G.35)” finansowane są następujące produkty lecznicze:

- Avonex® [42], Rebif 44® [43] (interferon beta-1a),
- Betaferon® [44], Extavia® [45] (interferon beta-1b),
- Copaxone® [46] (octan glatirameru).

W poniższych tabelach przedstawiono zawartość opakowania, dawkowanie, drogę podania oraz koszt stosowania terapii poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 16. Zawartość opakowania, dawkowanie oraz droga podania produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego”.

Produkt leczniczy	Kod EAN	Zawartość opakowania i postać farmaceutyczna	Droga podania	Dawkowanie
Avonex® [42] (interferon beta-1a)	5909990008148	4 amułko-strzykawk (+ 4 igły) w dawce 30 µg/0,5 ml (roztwór do wstrzykiwań)	Domięśniowo	30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu
	5909991001407	4 wstrzykiwacze w dawce 30 µg/0,5 ml (roztwór do wstrzykiwań)		30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu
Rebif 44® [43] (interferon beta-1a)	5909990728497	4 wkł.a 1,5 ml w dawce 44 µg/0,5 ml (roztwór do wstrzykiwań)	Podskórnice	44 µg podawane trzy razy w tygodniu
	5909990874934	12 amp.-strz.a 0,5 ml w dawce 44 µg/0,5 (roztwór do wstrzykiwań)		
Betaferon® [44] (interferon beta-1b)	5909990619375	15 zest. w dawce 250 µg/ml (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	Podskórnice	250 µg (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml co drugi dzień
Extavia® [45] (interferon beta-1b)	5909990650996	15 fiol. (+15 amp.-strz. rozp.a 1,2 ml) w dawce 250 µg/ml (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)	Podskórnice	250 µg (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml co drugi dzień
Copaxone® [46] (octan glatirameru)	5909990017065	28 amp.-strz. (4 blist.a 7 amp.-strz.a 1 ml) w dawce 20 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań)	Podskórnice	20 mg raz na dobę

Tabela 17. Koszt terapii stosowania produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego”.

Produkt leczniczy	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [4]	Koszt terapii opakowania [4]	Przybliżony roczny koszt terapii ^
Avonex® [42] (interferon beta-1a)	5909990008148	3 572,10 PLN	3 572,10 PLN*	46 596,77 PLN
	5909991001407	3 572,10 PLN	3 572,10 PLN*	46 596,77 PLN
Rebif 44® [43] (interferon beta-1a)	5909990728497	4 288,59 PLN	4 288,59 PLN*	55 943,12 PLN
	5909990874934	4 205,24 PLN	4 205,24 PLN*	54 855,85 PLN
Betaferon® [44] (interferon beta-1b)	5909990619375	3 210,35 PLN	3 210,35 PLN*	41 877,87 PLN
Extavia® [45] (interferon beta-1b)	5909990650996	3 005,10 PLN	3 005,10 PLN**	36 587,09 PLN
Copaxone® [46] (octan glatirameru)	5909990017065	3 969,00 PLN	3 969,00 PLN**	48 322,58 PLN

*odpowiada kosztom 28-dniowej terapii; ** koszt terapii w okresie 30-dniowym; ^liczba dni w roku 365,25.

Podsumowując przybliżony roczny koszt terapii stosowania obecnie finansowanych w ramach programu lekowego „leczenia stwardnienia rozsianego” produktów leczniczych waha się między 36 587,09 PLN a 55 943,12 PLN.

7.2.3. CENA PRODUKTU LECZNICZEGO PLEGRIDY® – FINANSOWANIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy Plegridy® będzie finansowany w ramach programu lekowego ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej. Przesłanką do finansowania w ramach nowej grupy limitowej jest to, że lek posiada inną nazwę międzynarodową, inne działanie terapeutyczne i mechanizm działania jak produkty obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „leczenia stwardnienia rozsianego” [132].

Należy także dodać, że zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [132] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Plegridy® będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedyne leki w grupie).

Produkt leczniczy Plegridy® stosowany jest w pierwszej dawce również 63 mikrogramy, następnie za 2 tygodnie w dawce również 94 mikrogramy i po kolejnych 2 tygodniach w pełnej dawce 125 mikrogramy. Dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono dokładny schemat dawkowania produktu leczniczego Plegridy® [5].

Tabela 18. Schemat dawkowania produktu leczniczego Plegridy® [5].

Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia	Czas podania dawki	Dawka	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce
Dawka 1	Dzień 1.	63 µg	pomarańczowy
Dawka 2	Tydzień 2.	94 µg	niebieski
Dawka 3	Tydzień 4. (i kolejne)	125 µg (pełna dawka)	szary

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego produkt leczniczy Plegridy® dostępny jest w opakowaniu zawierającym 2 ampułko-strzykawki lub 2 wstrzykiwacze półautomatyczne w dawce 63 i 94 mikrogramy (starter) lub w dawce 125 mikrogramy peginterferonu beta-1a [5]. Opakowanie zawierające 2 ampułko-strzykawki lub 2 wstrzykiwacze półautomatyczne w dawce 63 i 94 mikrogramy (każde opakowanie zawiera po jednej ampułko-strzykawkce lub jednym wstrzykiwaczu półautomatycznym zawierającym peginterferon beta-1a w dawce 64 i 94 mikrogramy) wystarcza na 28 pierwszych dni terapii, natomiast opakowanie zawierające 2 ampułko-strzykawki lub 2 wstrzykiwacze półautomatyczne w dawce 125 mikrogramy wystarcza na 28 dni terapii przy założeniu stosowania jednorazowej dawki równej 125 mg co dwa tygodnie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Dokonano również oszacowania przybliżonego rocznego kosztu stosowania wyżej wymienionych terapii. W poniższej tabeli przedstawiono koszt terapii produktu leczniczego Plegridy®.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.4. KOSZT ŚWIADCZEŃ SZPITALNYCH TOWARZYSZĄCYCH PODANIU ANALIZOWANEJ SUBSTANCJI

Podanie produktu leczniczego Plegridy® ze względu na jego postać (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) może odbywać się jako:

- hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000001),
- hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000003),
- przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod świadczenia: 5.08.07.0000004) [136].

Koszt powyżej przedstawionych procedur dla płatnika publicznego wynosi odpowiednio: 468 PLN (9 punktów za 1 dzień, 52 PLN za punkt) w przypadku hospitalizacji jednodniowej oraz 104 PLN (2 punkty, 52 PLN za punkt) w przypadku przyjęcia pacjenta w warunkach ambulatoryjnych związanego z wykonaniem programu [136], [137].

Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Plegridy® podawany jest podskórnie. Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Plegridy® zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo [5]. Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że podanie produktu leczniczego Plegridy® najprawdopodobniej odbywać się będzie w warunkach ambulatoryjnych, w związku z czym koszt podania wyniesie 104 PLN (2 punkty, 52 PLN za punkt) [136], [137].

Koszt podania produktów leczniczych: Avonex® [42], Rebif 44® [43] (interferon beta-1a), Betaferon® [44], Extavia® [45] (interferon beta-1b), Copaxone® [46] (octan glatirameru) ze względu na taką samą formę podania będzie równy kosztowi podania produktu leczniczego Plegridy®.

7.2.5. KOSZT BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

Proces diagnostyczny u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przedstawiono w rozdziale 2.5. W przypadku programu lekowego badania diagnostyczne są rozliczane w ramach ryczału za diagnostykę.

Obecnie (listopad 2014 rok) diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego (kod świadczenia: 5.08.08.0000036) wynosi 1 248 PLN (24 punkty, 52 PLN za punkt) [137], [138].

W przypadku włączenia produktu leczniczego Plegridy® do programu lekowego „leczenia stwardnienia rozsianego” nie będzie wymagało żadnych dodatkowych (innych niż obecnie) badań diagnostycznych. W związku z czym koszt badań diagnostycznych będzie równy obecnemu kosztowi diagnostyki w programie leczenia SM (1 248 PLN, 24 punkty, 52 PLN za punkt) [137], [138].

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (listopad 2014 rok).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (listopad 2014 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (listopad 2014 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopad 2014 roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy®.
- [6] Program lekowy NFZ: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35).
- [7] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [8] Kantarci OH, Pirko I, Rodríguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95(1): 32–44.
- [9] Rice CM, Kemp K, Wilkins A. i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382: 1204–1213.
- [10] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 99–105.
- [11] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). *Przegląd Lekarski* 2013; 70(5): 328–334.
- [12] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases* 2014.
- [13] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10, tom I, wydanie 2008. World Health Organization 2009.
- [14] Palasik W. Stwardnienie rozsiane – nowe tendencje terapeutyczne. *Przewodnik Lekarza* 2007; (9): 41–45.
- [15] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012; 93(4): 627–631.
- [16] UMMC, University of Maryland Medical Center, <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/multiple-sclerosis> (listopad 2014 rok).
- [17] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* (London, England: 2005). 2011; 72(11): M174–176.
- [18] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> (listopad 2014 rok).
- [19] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.
- [20] Polman CH, Reingold SC, Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.
- [21] Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl A): 64–66.
- [22] Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005, 3: 209–217.
- [23] Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 46–47.

- [24] Multiple Sclerosis Society, Diagnostyka – wstęp do stwardnienia rozsianego (SM). Wydanie drugie sierpień 2008. MSSociety 2008.
- [25] Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* (London, England: 2005). 2011; 72(10): M146–151.
- [26] Zawada K, Szporak K, Kurczewska U. i wsp. Wybrane problemy leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. *Farmacja Polska* 2013; 69(1): 69–76.
- [27] Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51–58.
- [28] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. *Oswoić SM. Pierwszy poradnik dla pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane.*
- [29] Ministerstwo Zdrowia. NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008.
- [30] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, SM w liczbach, http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (listopad 2014 rok).
- [31] Multiple Sclerosis Foundation, <http://www.msfacts.org/who-gets-multiple-sclerosis.aspx> (listopad 2014 rok).
- [32] Broła W, Fudala M, Flaga S. i wsp. O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47(5): 484–492.
- [33] Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44(5): 443–452.
- [34] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.atlasofms.org/query.aspx> (listopad 2014 rok).
- [35] GUS, Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> (listopad 2014 rok).
- [36] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [37] Mirowska-Guzel D. Leczenie stwardnienia rozsianego o szybko postępującym przebiegu. *Terapia* 2012; 20(1): 52–56.
- [38] Kleniewska A, Lewańska M, Walusiak-Skorupa J. Dobre praktyki w opiece profilaktycznej: opieka profilaktyczna i problemy związane z aktywizacją zawodową osób niepełnosprawnych ze stwardnieniem rozsianym. *Med. Pr.* 2012; 63(6): 667–675.
- [39] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań 2006; 7–22, 61–198, 217–270.
- [40] Selmaj K. Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 118–123.
- [41] Bonek R, Maciejek Z Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 116–125.
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif 44®.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia®.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [47] PTSR, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> (listopad 2014 rok).
- [48] Stowarzyszenie Chorych na Stwardnienie Rozsiane ich Opiekunów i Przyjaciół, <http://www.sm-sos.pl/stowarzyszenie.html> (listopad 2014 rok).
- [49] PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <http://www.neuroedu.pl/> (listopad 2014 rok).
- [50] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Issued: Listopad 2003. NICE clinical guideline 8.
- [51] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline. Kwiecień 2014.
- [52] ABN, Association of British Neurologists Revised (2009) Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis.
- [53] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html#Mental> (listopad 2014 rok).
- [54] KCE, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> (listopad 2014 rok).

- [55] NZGG, New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (listopad 2014 rok).
- [56] CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CADTH 2013; 1(2c).
- [57] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov/index.html> (listopad 2014 rok).
- [58] AAN, American Academy of Neurology, Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002; 58: 169–178.
- [59] MSF, Multiple Sclerosis Foundation, <http://www.msfocus.org/Treatments-for-multiple-sclerosis.aspx> (listopad 2014 rok).
- [60] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/> (listopad 2014 rok).
- [61] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, K-T Tsang B, Macdonell R. Multiple sclerosis – Diagnosis, management and prognosis. RACGP 2011 40(12):948–955.
- [62] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (listopad 2014 rok).
- [63] NHMRC, National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/> (listopad 2014 rok).
- [64] GAIN, Guidelines & Audit Implementation Network, <http://www.gain-ni.org/> (listopad 2014 rok).
- [65] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.msif.org/about-ms/treatments/disease-modifying-treatments.aspx> (listopad 2014 rok).
- [66] EMSP – Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. Journal of Neurology 2008; 255: 1449–1463.
- [67] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=848> (listopad 2014 rok).
- [68] Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [69] Stanowisko Rady Przejrzystości nr203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=867> (listopad 2014 rok).
- [70] Stanowisko Rady Przejrzystości nr204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [71] Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1b), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [72] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) (kod EAN: 5909990619375) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=858> (listopad 2014 rok).
- [73] Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (Kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy). <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=872> (listopad 2014 rok).

- [75] Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.
- [76] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=643> (listopad 2014 rok).
- [77] Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=848> (listopad 2014 rok).
- [78] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/> (listopad 2014 rok).
- [79] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations.
- [80] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend.
- [81] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend.
- [82] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations.
- [83] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations.
- [84] CADATH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en> (listopad 2014 rok).
- [85] NICE, National Institute for Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/> (listopad 2014 rok).
- [86] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis, Technology Appraisal Guidance - No.32, 2002.
- [87] SMC, Scottish Medicines Consortium, <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (listopad 2014 rok).
- [88] SMC, Scottish Medicines Consortium, Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). SMC 2003.
- [89] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1a (Rebif®). SMC 2012.
- [90] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (listopad 2014 rok).
- [91] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/171> (listopad 2014 rok).
- [92] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Interferon beta-1a (Rebif®). For the treatment of patients with a single demyelinating event with an active inflammatory process. May 2012..
- [93] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012 (listopad 2014 rok).
- [94] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 10 octobre 2001. Rebif 22 µg (6 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie Boîte de 1,3 et 12.
- [95] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 18 décembre 2002. AVONEX 30 µg (6 MUI), poudre et solvant pour solution injectable IM Flacon unidose de poudre + seringue pré-remplie de solvant Boîte de 4.
- [96] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 6 mars 2002. REBIF 22 µg (6 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue Préremplie REBIF 44 µg (12 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie Boîte de 1,3 et 12.
- [97] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. REBIF 22 µg (6 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie; REBIF 44 µg (12 MUI)/0,5 ml, solution injectable pour voie S.C. en seringue préremplie Boîte de 1,3 et 12.
- [98] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 novembre 2009. REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en cartouche Boîte de 4 cartouches préremplies (CIP n° 393 146-6) Chaque cartouche contient 66 microgrammes (18 MUI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 ml de solution; REBIF 44 µg/0,5 ml, solution injectable en cartouche Boîte de 4 cartouches préremplies (CIP n° 393 147-2) Chaque cartouche contient 132 microgrammes (36 MUI) d'interféron bêta-1a dans 1,5 ml de solution.
- [99] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010 , Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official

- Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL, solution for injection Prefilled syringe + needle, B/4 (CIP code: 343 232-6).
- [100] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010, Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 30 December 2006 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). REBIF 22 µg/0.5 mL solution for injection - Prefilled syringe B/12 (CIP code: 347 417-0); REBIF 44 µg/0.5 mL solution for injection - Prefilled syringe B/12 (CIP code: 350 809-3).
- [101] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 octobre 2011. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2006 (JO du 29/04/2009); REBIF 22 µg, solution injectable en seringue pré-remplie Seringue pré-remplie B/3 (CIP : 347 416-4) Seringue pré-remplie B/12 (CIP : 347 417-0); REBIF 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie Seringue pré-remplie B/3 (CIP : 350 808-7) Seringue pré-remplie B/12 (CIP : 350 809-3); REBIF 8,8 µg/0,2 ml solution injectable en seringue pré-remplie et REBIF 22 µg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie 6 seringues préremplies en verre de 0,2 ml avec aiguilles acier - 6 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles acier (CIP : 375 902-7); REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche 4 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 393 146-6); REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable en cartouche 4 cartouches en verre de 1,5 ml (CIP : 393 147-2) Les cartouches multidoses de REBIF sont administrées avec le dispositif électronique d'injection REBISMART.
- [102] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 juin 2012. REBIF 8,8 µg / 22 µg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 12 (CIP : 375 902 7); REBIF 44 µg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 12 (CIP : 350 809 3); REBIF 44 µg / 0,5 ml, solution injectable en cartouche pré-remplie Boîte de 4 (CIP : 393 147 2).
- [103] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans à compter du 9 août 1999 - (J.O. du 14 octobre 1999): BETAFERON 250 µg/ml, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 15 flacons de lyophilisats + 15 seringues pré-remplies de solvant.
- [104] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 octobre 2006. BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI), poudre et solvant pour solution injectable Boite de 15 flacons en verre, code CIP: 340 409-2.
- [105] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting on 09 August 2007 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), powder and solvent for solution for injection, powder in vial + solvent in prefilled syringe + vial adaptor with needle B/15 (CIP code: 377 202-2).
- [106] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable: B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 2,25 ml (CIP : 34009 377 202 2 9).
- [107] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 21 July 2010. EXTAVIA 250 microgram/ml, powder and solvent for solution for injection B/15 (CIP code: 386 554-5).
- [108] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable: B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 1,2 ml (CIP : 34009 386 554 5 2); B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 2,25 ml (CIP : 34009 269 943 5 8).
- [109] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 20 novembre 2002. COPAXONE 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable Flacon de 20mg de poudre + ampoule de solvant de 1ml Boîte de 28.
- [110] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009. COPAXONE 20 mg/mL, solution for injection Prefilled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1).
- [111] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 6 April 2011. COPAXONE 20 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe B/28 (CIP code: 363 840-1).
- [112] IQWIG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (listopad 2014 rok).
- [113] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/> (listopad 2014 rok).

- [114] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, march 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations.
- [115] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1b (Betaferon®). SMC 2007.
- [116] RCP, Royal College of Physicians, Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. RCP 2011.
- [117] Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G. i wsp. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 939–946.
- [118] IEHP, Inland Empire Health Plan. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. November 2012.
- [119] Zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w Stwardnieniu Rozsianym (SM). Zasady zostały przyjęte przez Sekcję Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego na posiedzeniu w dniu 2 czerwca 2000 r. w Poznaniu.
- [120] EMA, European Medicine Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Multiple&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Immune+System+Diseases.Autoimmune+Diseases.Autoimmune+Diseases+of+the+Nervous+System.Demyelinating+Autoimmune+Diseases%2C+CNS&treeNumber=¤tCategory=Multiple+Sclerosis&searchGenericType=generics (listopad 2014 rok).
- [121] Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8(2): 76–83.
- [122] Gałązka-Sobotka M [red]. Raport „Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego w Polsce” (Biała księga). Warszawa 2014.
- [123] Potemkowski A. Epidemiologiczne badania czasu trwania choroby i długości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Zdr. Publ.* 1999; 109(1): 5–11
- [125] WHO, Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
- [126] Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Drozdowski W. i wsp. Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozsianego. Stanowisko Grupy Ekspertów Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014; 10(2): 71–82.
- [127] Charles River Associates. Access to medicines for multiple sclerosis: Challenges and opportunities. CRA 2014.
- [128] Analiza Weryfikacyjna Agencji: Nr: AOTM-OT 4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
- [129] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) (kod EAN: 5909990071065) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [130] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [131] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline 186. October 2014.

Publikacje wykorzystane w części refundacyjno-kosztowej

- [132] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

- [133] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [134] EMA, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002827/human_med_001782.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (listopad 2014).
- [135] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 kwietnia 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [136] Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6210> (listopad 2014 rok).
- [137] Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?ROK=2006&OW=06> (listopad 2014 rok).
- [138] Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6066> (listopad 2014 rok).

9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia peginterferonem beta-1a w ramach Programu Zdrowotnego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [6].	12
Tabela 2. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].	14
Tabela 3. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [29].	15
Tabela 4. Kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego [7], [20].	20
Tabela 5. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39].	24
Tabela 6. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [7], [17].	26
Tabela 7. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30].	27
Tabela 8. Liczba świadczeniodawców, którzy zawarli umowy w leczeniu szpitalnym z OW NFZ w zakresie programu lekowego – leczenie stwardnienia rozsianego [122].	28
Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych w ramach TPZ/Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” w latach 2008–2012 [124].	30
Tabela 10. Potencjalna liczba pacjentów leczonych z powodu SM w latach 2014–2016 [128].	30
Tabela 11. Liczba osobolat terapii w latach 2012–2014 – AOTM; Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: AOTM-OT-431-9/2011 oraz AOTM-OT-430-7/2011 [36].	30
Tabela 12. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienia rozsianego w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [77], [125].	32
Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia I linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).	38
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).	46
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (listopad 2014 rok).	49
Tabela 16. Zawartość opakowania, dawkowanie oraz droga podania produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego”.	55
Tabela 17. Koszt terapii stosowania produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego”.	55
Tabela 18. Schemat dawkowania produktu leczniczego Plegridy® [5].	56
Tabela 19. Kalkulacja oficjalnych cen produktu leczniczego Plegridy® (stosowanego w ramach programu lekowego).	57
Tabela 20. Koszt terapii stosowania produktu leczniczego Plegridy®.	58
Tabela 21. Koszt terapii stosowania produktu leczniczego Plegridy®.	58
Tabela 22. Charakterystyki Produktów Leczniczych: peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®).	69
Tabela 23. Charakterystyki Produktów Leczniczych: interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®), octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®).	72

Spis rysunków

.....	31
-------	----

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej oraz wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 22. Charakterystyki Produktów Leczniczych: peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [5] Interwencja wnioskowana	Interferon beta-1a (Avonex®) [42] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony/ kod ATC: L03AB13.	Grupa farmakoterapeutyczna: Interferony/ kod ATC: L03AB07.
Mechanizm działania	<p>Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy® wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy® może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie <i>up-regulation</i>), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „<i>down-regulation</i>”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy® w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.</p>	<p>Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Naturalny interferon beta oraz produkt Avonex® (interferon beta-1a) są glikozylowane i mają pojedynczą cząsteczkę sprzężoną z azotem, która występuje w postaci złożonej grupy węglowodanowej. Wiadomo, że glikozylacja innych białek wpływa na ich trwałość, aktywność, biodystrybucję oraz okres półtrwania we krwi. Jednakże nie określono w pełni wpływu glikozylacji na efekt terapeutyczny interferonu beta.</p> <p>Produkt Avonex® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, beta2-mikroglobulina i neopteryna.</p> <p>Zmierzone stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem Avonex®. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu Avonex®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [5] Interwencja wnioskowana	Interferon beta-1a (Avonex®) [42] Komparator
		jednego tygodnia.
Wskazania do stosowania	Wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	Wskazany w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; produkt leczniczy Avonex® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów. W leczeniu pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.
Populacja	Dorośli/ Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy® w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.	Dorośli/ Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® u dzieci poniżej 12. roku życia.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie. <u>Rozpoczęcie leczenia</u> Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie. <u>Osoby w podeszłym wieku</u> Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Plegridy® u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Produktu Plegridy® nie badano u pacjentów z zaburzeniami	<u>Dorośli:</u> W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (1 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści leczenia po zastosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) podawanej raz w tygodniu. <u>Dostosowywanie dawki:</u> Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się zestaw BIOSET lub ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od 1/4 pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem Avonex® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu 1/2 pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mcg, podawaną raz w

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [5] Interwencja wnioskowana	Interferon beta-1a (Avonex®) [42] Komparator
	<p>czynności wątroby. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy® w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych. <u>Sposób podawania</u> Produkt Plegridy® przeznaczony jest do podawania podskórnego. Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki/ wstrzykiwacza. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo.</p>	<p>tygodniu. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu, zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne, związane z podaniem produktu Avonex®. <u>Dzieci i młodzież:</u> Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® u dzieci poniżej 12. roku życia. <u>Osoby w podeszłym wieku:</u> Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymagania w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Podskórnio/ Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w dawce 63, 94, 125 mikrogramów.	Domięśniowo/ Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: fiolka BIO-SET w dawce 30 mikrogramów oraz ampułko-strzykawka w dawce 30 mikrogramów.
Przeciwwskazania	<p>Przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą, - rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży, - aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze. 	<p>Przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży, - leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze, - leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi.
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we	Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Avonex® są objawy grypopodobne. Najczęściej opisywane objawy grypopodobne to: ból

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [5] Interwencja wnioskowana	Interferon beta-1a (Avonex®) [42] Komparator
	wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) zostaną szczególnie omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).	mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Dostosowywanie dawki produktu Avonex® na początku leczenia, pozwala zmniejszyć nasilenie i częstość występowania objawów grypopodobnych. Objawy grypopodobne są szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się podczas kontynuowania terapii. Po wstrzyknięciu leku mogą wystąpić przejściowe objawy neurologiczne przypominające objawy nasilenia stwardnienia rozsianego (SM). W każdym momencie leczenia może wystąpić przejściowe wzmożenie napięcia mięśniowego i (lub) ciężkie osłabienie mięśniowe uniemożliwiające wykonywanie ruchów dowolnych. Objawy te występują w ograniczonym czasie trwania w zależności od kolejnych wstrzyknięć i mogą powtarzać się po kolejnych wstrzyknięciach. W niektórych przypadkach objawy te są związane z występowaniem objawów grypopodobnych.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	BIOGEN IDEC LIMITED, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Wielka Brytania	BIOGEN IDEC LIMITED, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/934/001 EU/1/14/934/002 EU/1/14/934/003 EU/1/14/934/004 EU/1/14/934/005 EU/1/14/934/006	EU/1/97/033/002 EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004 EU/1/97/033/005 EU/1/97/033/006
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	-	13 marca 1997

Tabela 23. Charakterystyki Produktów Leczniczych: interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®), octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1b (Betaferon®) [44] Komparator	Octan glatirameru (Copaxone®) [46] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny, Interferony/ Kod ATC: L03AB08.	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne cytokiny i produkty immunomodulujące/ Kod ATC: L03AX13.
Mechanizm działania	Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości	Mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów ze

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1b (Betaferon®) [44] Komparator	Octan glatirameru (Copaxone®) [46] Komparator
	<p>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 specyficznymi 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.</p>	<p>stwardnieniem rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważane są za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego, - pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, - pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. 	<p>Wskazany do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>), charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzającym dwóch lat. Nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie i wtórnie postępującą.</p>
Populacja	<p>Dorośli/ Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®.</p>	<p>Dorośli/ Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej populacji.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Dorośli: Zalecaną dawką produktu Betaferon® jest 250 mikrogramów</p>	<p>Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka) podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę. Obecnie nie wiadomo jak długo pacjent powinien być leczony.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)																
	Interferon beta-1b (Betaferon®) [44] Komparator	Octan glatirameru (Copaxone®) [46] Komparator															
	<p>(8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>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 i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>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. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie.</p> <p><u>Schemat zwiększania dawki*:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1., 3., 5.</td> <td>62,5 mikrogramów</td> <td>0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>7., 9., 11.</td> <td>125 mikrogramów</td> <td>0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>13., 15., 17.</td> <td>187,5 mikrogramów</td> <td>0,75 ml</td> </tr> <tr> <td>19., 21., 23. i następne</td> <td>250 mikrogramów</td> <td>1,0 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego.</p>	Dzień leczenia	Dawka	Objętość	1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml	7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml	13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml	19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml	<p>Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej populacji.</p> <p><u>Osoby w wieku starszym:</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenie czynności nerek:</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p>
Dzień leczenia	Dawka	Objętość															
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml															
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml															
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml															
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml															
Forma podania/ postać farmaceutyczna	Podskórnie/ Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 mikrogramów/ml.	Podskórnie/ Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 20 mg/ml.															
Przeciwwskazania	<p>Przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoczęcie leczenia w ciąży, - pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na 	<p>Przeciwwskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z nadwrażliwością na octan glatirameru lub mannitol, 															

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1b (Betaferon®) [44] Komparator	Octan glatirameru (Copaxone®) [46] Komparator
	naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi, - pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby.	- u kobiet w ciąży.
Działania niepożądane	Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikające głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon®. Zaczernienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem interferon beta-1b w dawce 250 mikrogramów (8,0 mln j.m.). Częstość występowania objawów grypopodobnych można, także zmniejszyć przez podanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza.	Najczęstsze działania niepożądane obejmują: reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęstszych miejscowych reakcji należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie, nadwrażliwość.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy	Teva Pharmaceutical Limited, 5 Chancery Lane, Clifford's Inn. London EC4A 1BU, Wielka Brytania
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	12562
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	30 listopada 1995	12 grudnia 2006

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.