

Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Liek, ktorý svojou charakteristikou nepatrí do žiadnej referenčnej skupiny zaradenej v zozname kategorizovaných liekov

Typ žiadosti A1N

Časť A

Údaje o žiadateľovi

1. Žiadateľ (držiteľ registrácie alebo zdravotná poisťovňa):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Biogen Netherlands B.V.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holandsko**

2. Splnomocnený zástupca (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Biogen Slovakia s.r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Aupark Tower, Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za žiadateľa:

Meno a priezvisko: **Ivan Chalupa**
E-mailová adresa: **ivan.chalupa@biogen.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **+421 902 950 591**

Časť B

Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

7495D, Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, injekčný roztok (injekcia), subkutánne podanie, sol inj 2x1 ml/150 mg (striek.inj.napl.skl.)

2. ATC kód liečiva: L04AA23

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004 9000

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg natalizumabu.

Po zriedení (pozri časť 6.6) infúzny roztok obsahuje približne 2,6 mg na ml natalizumabu. Natalizumab je rekombinantná humanizovaná protilátka proti α 4-integrínu, produkovaná v myšacej bunkovej línii technológiou rekombinácie DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,3 mmol (alebo 52 mg) sodíka.

5. Typ lieku:

- ORIGINÁLNY LIEK**
 1. GENERICKÝ LIEK
 2. GENERICKÝ LIEK
 3. GENERICKÝ LIEK

<input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	EU/1/06/346/002
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	Nie je určený
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcu):	1 122,69 EUR
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	1 319,43 EUR

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	10 mg
2. Návrh veľkosti ŠDL:	10,71 mg
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	28
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
<p>V zozname kategorizovaných liekov je už zaradená referenčná skupina s rovnakou účinnou látkou a rovnakou indikáciou: L04AA23, Natalizumab, parent. 300 mg, ktorá má určenú jednotku ŠDL vo výške 10,71 mg a ktorá zodpovedá priemernej dennej dávke. Liek zaradený v tejto ref. skupine 35677, TYSABRI 300 mg infúzny koncentrát, con inf 1x15 ml/300 mg (liek.inj.skl.) je určený na liečbu v dĺžke 28 dní čo zodpovedá počtu ŠDL v balení (počet ŠDL=28). Obdobne navrhujeme určiť jednotku ŠDL a počet ŠDL v balení aj pre liek 7495D, Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, injekčný roztok (injekcia), subkutánne podanie, sol inj 2x1 ml/150 mg (striek.inj.napl.skl.).</p> <p>Tento návrh štandardnej dávky liečiva je v súlade s § 3 ods. 1 písmeno a) a ods. 5 Vyhlášky MZ SR č. 435/2011 Z. z.:</p> <p>Ods. 1) Štandardná dávka liečiva sa určuje ako technická jednotka vyjadrujúca priemernú dávku liečiva použitú v terapeutickej indikácii na jeden deň liečby alebo jeden cyklus liečby.</p> <p>Ods. 5) Ak denná definovaná dávka liečiva nie je Svetovou zdravotníckou organizáciou určená alebo sa pre charakter indikácie liečiva denná definovaná dávka liečiva nezohľadňuje, štandardná dávka liečiva sa určuje podľa odporúčanej dávky liečiva uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku alebo ako priemerná dávka liečiva v bežnej terapeutickej praxi.</p>	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: 1 319,43 EUR	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek:	
Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek 1 319,43 EUR, čo predstavuje 47,123 EUR za ŠDL.	
3. Návrh indikačného obmedzenia:	
Hradená liečba sa môže indikovať:	
<p>1. u pacientov s diagnózou relapsujúco-remitujúcej formy SM podľa McDonaldových kritérií (2010), ak ich neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane a u ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba (obvykle najmenej jeden rok podávania) minimálne dvomi liekmi prvej línie s rozdielnym mechanizmom účinku. U týchto pacientov sa napriek imunomodulačnej liečbe minimálne dvomi liekmi prvej línie s rozdielnym mechanizmom účinku vyskytol za predchádzajúci rok počas liečby aspoň 1 závažný relaps liečený kortikosteroidmi, alebo zvýšenie EDSS aspoň o jeden stupeň, alebo nárast počtu T2-hyperintenzitných lézií na MRI v porovnaní s predchádzajúcim nálezom, alebo nárast počtu gadolínium-zvýrazňujúcich lézií minimálne o 1,</p>	

2. u dospelých pacientov nad 18 rokov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúco-remitujúcou formou SM, definovanou 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zvýrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a signifikantným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MRI. Pre potvrdenie diagnózy SM je potrebné vyšetrenie likvoru.

Ďalšia liečba nie je hradenou liečbou, ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:

- a) v priebehu 12 mesiacov nezmenený alebo zvýšený počet relapsov ako na predchádzajúcej liečbe,
- b) zvýšenie EDSS o jeden stupeň v priebehu jedného roka,
- c) pribudnutie 2 a viac T2 hyperintenzitných lézií alebo 1 a viac gadolíniom zvýrazňujúcich sa T1 lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby,
- d) EDSS 6 a viac.

Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a.s. Bratislava.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: NEU

5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: ÁNO

Časť E**Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ**

Uvádza sa v príslušnej národnej mene. Platí, že ak sa v členskom štáte nenachádza úradne určená cena lieku totožnej veľkosti balenia, ako je veľkosť balenia lieku, ktorého európska referenčná cena sa určuje, tak sa uvedie úradne určená cena, veľkosť a jednotková cena toho balenia, ktoré má po prepočte najnižšiu jednotkovú cenu v zmysle § 2 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

Členský štát	Úradne určená cena lieku	Prepočet na jednotkovú cenu lieku	Veľkosť balenia/počet kusov v balení
Belgicko	EUR	EUR	
Bulharsko	BGN EUR	EUR	
Česká republika	CZK EUR	EUR	
Cyprus	EUR	EUR	
Dánsko	9 852,29 DKK 1 323,88 EUR	EUR	2
Estónsko	EUR	EUR	
Fínsko	2 250,00 EUR	EUR	2
Francúzsko	EUR	EUR	
Grécko	EUR	EUR	
Holandsko	1 265,08 EUR	EUR	2
Chorvátsko	HRK EUR	EUR	
Írsko	EUR	EUR	
Litva	EUR	EUR	
Lotyšsko	EUR	EUR	
Luxembursko	1 934,20 EUR	EUR	2
Maďarsko	HUF EUR	EUR	
Malta	EUR	EUR	
Nemecko	1 934,20 EUR	EUR	2
Poľsko	PLN EUR	EUR	
Portugalsko	EUR	EUR	
Rakúsko	EUR	EUR	
Rumunsko	RON EUR	EUR	
Slovinsko	EUR	EUR	
Španielsko	EUR	EUR	
Švédsko	15 484,00 SEK 1 509,60 EUR	EUR	2
Taliansko	EUR	EUR	

Európska referenčná cena lieku

1 366,19 EUR

Časť F**Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona**

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 2. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 3. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 4. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 5. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |

Časť G**Suma úhrad zdravotných poisťovní**

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a diietických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

Predpokladaná suma úhrad za liek Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke za prvých 24 mesiacov od zaradenia do ZKL je 4 297 384 €.

Tabuľka 1 Suma úhrad v rozšírenej indikácii počas prvých 12, 24 a 36 mesiacov od rozšírenia IO

Počet pacientov a náklady	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-36. mesiac	1.-24. mesiac	1.-36. mesiac
Suma úhrad za liek Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	1 195 404 €	3 101 980 €	4 598 214 €	4 297 384 €	8 895 597 €

Časť H**Zmluva so zdravotnou poisťovňou**

ÁNO

NIE

Príloha č.1**Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok****SCLEROSIS MULTIPLEX - STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA OCHORENIA**

Sclerosis multiplex (SM) je chronické zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS) s typickou deštrukciou myelínových pošiev, rozvojom demyelinizačných plakov v CNS, gliózou a rôznymi stupňami axonálnej straty, ktoré spôsobujú progresívnu neurologickú dysfunkciu (Yamout BI, Alroughani R, 2018). SM sa manifestuje v mladom dospelom

veku, medzi 20. – 40. rokom života; častejšie postihuje ženy (v pomere približne 2:1). Nakoľko má chronický a v polovici prípadov progresívny charakter, patrí medzi najzávažnejšie neurologické ochorenia vedúce k trvalej invalidizácii. Choroba ovplyvňuje nielen dĺžku života, ale má predovšetkým vplyv na kvalitu jeho prežívania.

Etiológia SM nie je doteraz úplne objasnená, ale je veľmi pravdepodobné, že predstavuje kombináciu faktorov genetických, faktorov vonkajšieho prostredia a stavu imunitného systému či hormonálne zmeny pacienta. Za dokázané rizikové faktory sa považuje infekcia Epstein-Barrovej vírusom (EBV), infekčná mononukleóza, fajčenie a nedostatok vitamínu D. Novo zisteným rizikovým faktorom je obezita, zvlášť v období puberty. Súvisí to pravdepodobne s prozápalovou funkciou leptínu, produkovaného tukovými bunkami.

V dôsledku postihnutia myelínu dochádza až k strate axónov a poškodeniu neurónov (Yamout BI, Alroughani R, 2018). Postihnutie funkcie axónov spôsobené ich demyelinizáciou alebo až úplným prerušením vedie k rôznorodnej neurologickej symptomatológii a je patogenetickým podkladom choroby a podstatou trvalej invalidity.

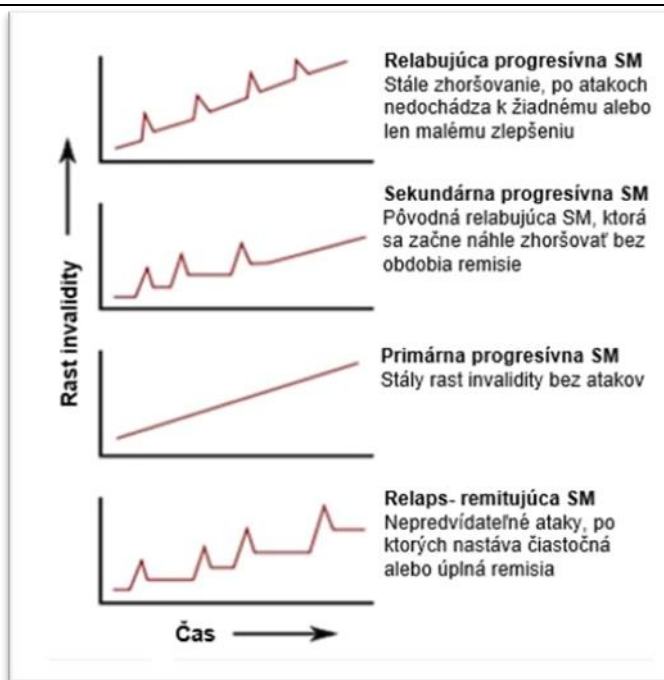
Pod pojmom SM sa skrýva pestré spektrum neurologických obrazov; pacientov s definitívne stanovenou diagnózou SM delíme podľa dynamiky chorobného procesu do určitých klinických vývojových vzorcov (podtypov alebo foriem). Po asymptomatickom, subklinickom štádiu alebo po prekonanom klinickom izolovanom syndróme (clinically isolated syndrom, CIS) má približne 85% pacientov **relaps-remitujúcu sclerosis multiplex (RRSM)**. Ochorenie začína atakom (relapsom), po ktorom nasleduje obdobie klinickej remisie. Atak (klinicky vždy dôkaz zápalovej aktivity SM) je definovaný ako novo vzniknuté príznaky alebo výrazné zhoršenie už existujúcich príznakov (bez súvislosti s horúčkou pri infekčnom ochorení) trvajúce viac než 24 hodín. Úprava z ataku nemusí byť úplná na východiskovú úroveň. Frekvencia relapsov je veľmi variabilná. Viaceré štúdie udávajú priemerný výskyt relapsov v rozpätí 0,3 – 1,2 za rok (Richards RG, Sampson FC et al., 2002). Relapsy sú častejšie v prvých rokoch ochorenia, neskôr sa ich počet znižuje. Do tejto podskupiny možno zaradiť aj malý počet pacientov, ktorí majú minimálnu aktivitu choroby a malý alebo žiadny neurologický deficit v priebehu až 25 rokov trvania SM. Títo pacienti majú benígnu alebo miernu formu SM a predstavujú asi 10 – 20% symptomatických pacientov so SM.

Rozoznávame 3 progresívne podtypy SM (Obrázok 1):

Progresiu ochorenia môžeme definovať ako zhoršenie stavu pretrvávajúce minimálne 3 (častejšie však až 6) mesiacov bez tendencie k jeho úprave. Približne 15% pacientov má od začiatku progresívny priebeh.

- **Relapsujúca progresívna SM (RPSM)**, ktorou trpí asi 5% chorých, je snáď najhoršou klinickou formou ochorenia. Je charakterizovaná progresívnym priebehom od začiatku ochorenia, jasnými akútnymi atakmi, ktoré odznievajú s alebo bez následkov. Medzi atakmi dochádza k progresii ochorenia. Postupný vývoj deteriorácie od začiatku ochorenia, zhoršovaný ešte výskytom relapsov, pacienta veľmi rýchlo invalidizuje.
- **Primárne progresívnu formu SM (PPSM)** bez typických atakov má asi 10% pacientov. Táto forma SM, charakterizovaná progresívnym priebehom od začiatku ochorenia, je častejšia u mužov a dominujúcim klinickým príznakom je spastická paraparéza dolných končatín. Typický relaps je u pacientov zriedkavý.
- **Sekundárne progresívna SM (SPSM)** – jedná sa o najčastejšiu progresívnu formu, s výskytom viac než u 30% všetkých SM pacientov a je prirodzeným pokračovaním relaps-remitujúceho štádia SM, pri ktorom sa v priebehu 5 – 15 rokov jeho trvania začína choroba zhoršovať. Po 10 rokoch 50% a po 20 – 25 rokoch najmenej 80% neliečených pacientov s RRSM prejde do tejto formy ochorenia. Tieto vzorce vývoja choroby nie sú nemeniteľné a nie vždy je ich možné u individuálnych pacientov jednoznačne určiť (Klímová E, 2006).

Obrázok 1 Typy priebehu SM

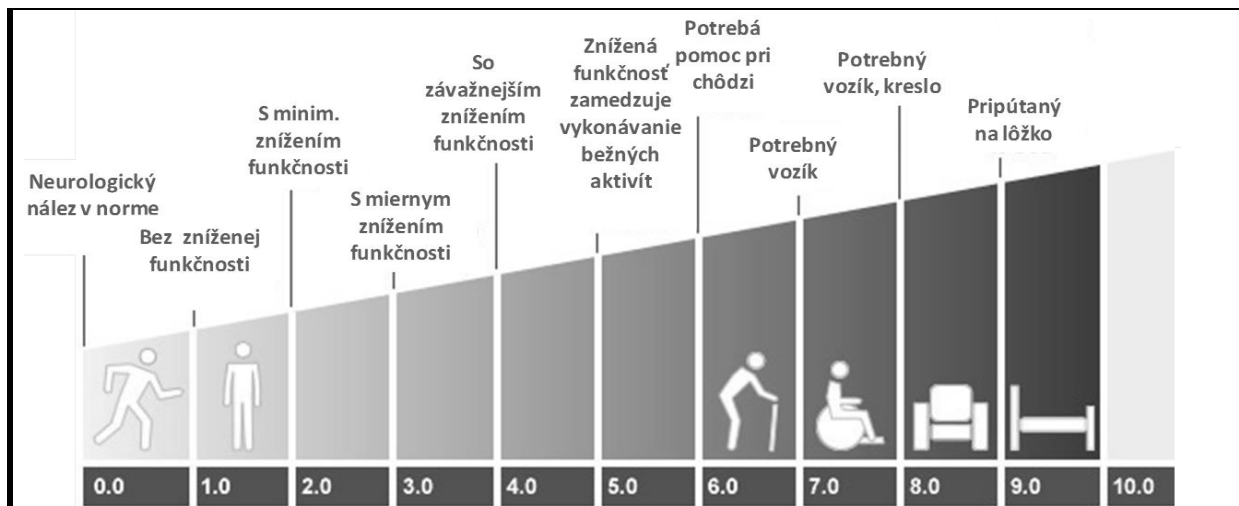


Diagnostika ochorenia sa opiera o typický priebeh, nález pri vyšetrení magnetickou rezonanciou a v mozgovomiechovom moku. V súčasnej dobe prichádza väčšina nových pacientov k lekárovi vo fáze tzv. klinicky izolovaného syndrómu (CIS, clinically isolated syndrom). Ide o prvý atak s typickými príznakmi pre SM. Najčastejšie býva postihnutie zrakového nervu optickou neuritídou (poruchy videnia), miechová alebo mozočkovo-kmeňová symptomatológia (poruchy citlivosti, parestézie, poruchy rovnováhy, koordinácie, sfinkterová či sexuálna dysfunkcia). K nešpecifickým príznakom patrí únava, depresia a kognitívne poruchy.

Vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR) v diagnostike SM ako i v monitorovaní liečby má nezastupiteľný význam. Na dosiahnutie skoršej a presnejšej diagnózy SM je snaha integrovať klinické kritériá s MR nálezom a s inými diagnostickými metódami. Základom pre stanovenie diagnózy SM sú dnes McDonaldove kritériá (prvýkrát prijaté v roku 2001, revidované v roku 2005, 2010 a posledná revízia v roku 2017), ktorých podstatou je objektívny dôkaz diseminácie CNS lézií v čase a priestore, a to buď na základe klinických príznakov alebo v kombinácii s MR nálezom alebo nálezom v mozgovomiechovom moku. Pre stanovenie diagnózy SM podľa McDonaldových kritérií je nevyhnutné dôkladné klinické vyšetrenie a vylúčenie iných možných príčin zistených porúch.

Pri hodnotení klinického stavu pacientov so SM sa využíva 20 stupňový hodnotiaci systém, ktorý vyvinul John Kurtzke, tzv. EDSS - Expanded Disability Status Scale. Neurológ najprv zhodnotí úroveň postihnutia pacienta v ôsmich funkčných systémoch (FS): pyramídovom, mozočkovom, kmeňovom, senzorickom, sfinkterovom, zrakovom, mentálnom a eventuálne popíše ďalšie iné neurologické príznaky v súvislosti so SM. Skóre dosiahnuté v každom FS je porovnávané so štandardmi pre pohyblivosť pacienta, napr. schopnosť chôdže na určitú vzdialenosť. Kombinácia nálezov vo FS a schopnosť chôdže alebo zhodnotenie aktuálnej mobility či sebestačnosti určuje celkové EDSS skóre – mieru funkčnej nespôsobilosti (Obrázok 2).

Obrázok 2 Miera funkčného zneschopnenia podľa EDSS skóre



Zdroj: Giovannoni G., 2018

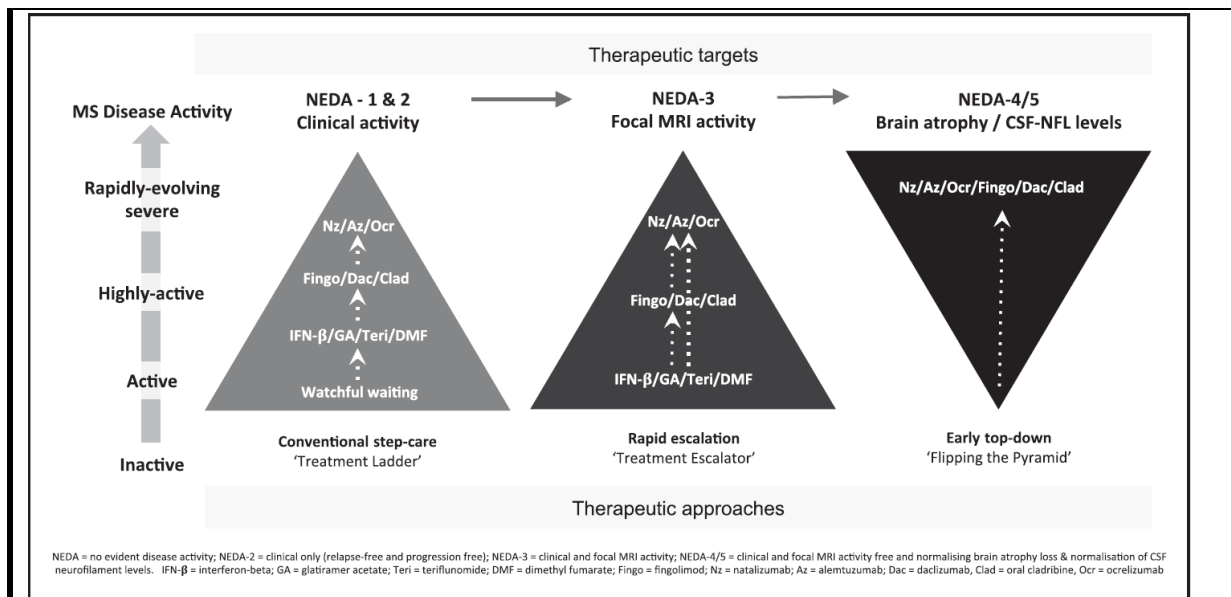
SÚČASNÉ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI SCLEROSIS MULTIPLEX

SM je chronické nevyliciteľné ochorenie. V súčasnosti je však k dispozícii celý rad liekov, ktoré môžu významne ovplyvniť vývoj a dlhodobú prognózu. **Cieľom terapie SM je snaha o ovplyvnenie imunitných procesov cestou imunomodulácie a selektívnej imunosupresie s navodením poklesu aktivity ochorenia, spomalenia alebo zastavenia progresie invalidity a súčasne zlepšenie alebo udržanie kvality života pacientov.**

Štandardom liečby je podávanie ochorenia modifikujúcich liekov, ktoré ovplyvňujú prirodzený priebeh ochorenia (DMT – disease modifying therapy). Súčasne sa podáva aj symptomatická liečba na ovplyvnenie príznakov typických pre SM. Cieľom terapie je zníženie ročnej miery výskytu relapsov (ARR – annualised relaps rate), zníženie invalidizácie meranej pomocou bodovacieho systému EDSS (expanded disability status scale) a ovplyvnenie parametrov meraných prostredníctvom MR obrazu (počet a objem ložísk, lézie akumulujúce gadolínium, strata objemu mozgu) (Giovannoni G, Tomic D et al., 2017). Ovplynvením všetkých uvedených parametrov je možné naplniť koncept NEDA (no evidence of disease activity) a tak znížiť riziko rozvoja postihnutia z dlhodobého pohľadu. Cieľom liečby SM by mala byť aj ochrana cieľového orgánu (mozgu) v zmysle normalizácie rýchlosti úbytku mozgového tkaniva (atrofie mozgu).

Väčšina pacientov má typ relaps-remitujúcej SM, t. j. po akútnom ataku (relapse) ochorenia dochádza k čiastočnej alebo úplnej úprave symptómov. V liečbe relapsu zostáva zlatým štandardom podanie vysokej dávky kortikoidov. Na prevenciu ďalších atakov a spomalenie progresie ochorenia je indikovaná dlhodobá liečba DMT. Prehľad jednotlivých liekov, používaných v liečbe SM, s odporúčaným postupom indukčnej a eskalačnej liečby je uvedený na obrázku (Obrázok 3).

Obrázok 3 Liečba sclerosis multiplex



Zdroj: Giovannoni G, 2018

- **Odporúčania** Európskeho výboru pre liečbu a výskum sclerosis multiplex a Európskej neurologickej akadémie (**ECTRIMS/EAN**; *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology*) **pre liečbu SM** (Montalban X, Gold R et al., 2018)

Najnovšie európske odporúčania ECTRIMS/EAN z roku 2018 silno podporujú **včasné zahájenie DMT liečby** u dospelých pacientov s relaps-remitujúcou SM (RRSM). Výber konkrétneho DMT lieku (interferóny, pegylované interferóny beta-1a, glatirameracetát, teriflunomid, dimetylfumarát, kladribín, fingolimod, natalizumab, okrelizumab a alemtuzumab) závisí od charakteru a stupňa neurologického deficitu, prítomných komorbidít, aktivity ochorenia, rizika nežiaducich účinkov a dostupnosti lieku. U pacientov s vysoko aktívnou RRSM, u ktorých zlyhala liečba interferónom alebo glatirameracetátom sa odporúča pokračovať v liečbe oveľa účinnejšou DMT terapiou (natalizumab, alemtuzumab, fingolimod). Na prevenciu ďalších atakov a spomalenie progresie ochorenia **sa odporúča v liečbe vysoko účinnou DMT pokračovať kontinuálne a dlhodobo.**

V súčasnosti je na Slovensku dostupných 11 DMT imunomodulačného alebo selektívne imunosupresívneho charakteru. **V prvej línii** sa v liečbe SM podáva **interferón beta-1a (IFN-β)** (s.c. inj. 3x týždenne alebo i.m. inj. 1x týždenne), **interferón beta-1b** (s.c. inj. ob deň), **pegylovaný interferón beta-1a** (každé 2 týždne), **glatirameracetát** (s.c. inj. 3x týždenne) a **teriflunomid** (perorálne raz denne) a čiastočne **dimetylfumarát** (perorálne 2x denne). **Do druhej línii** patrí **fingolimod** (perorálne raz denne), **natalizumab** (infúzia raz mesačne), **okrelizumab** (infúzia raz za 6 mesiacov), **kladribín** (perorálne v dvoch cykloch). Tieto lieky sa môžu podľa aktuálnych indikačných obmedzení indikovať pre pacientov u ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba (obvykle najmenej jeden rok podávania) minimálne dvomi liekmi prvej línii s rozdielnym mechanizmom účinku (kladribín sa môže indikovať aj u pacientov, u ktorých zlyhala plná a adekvátna imunomodulačná liečba [obvykle najmenej jeden rok podávania] minimálne jedným liekom prvej línii). **Alemtuzumab** je momentálne hrađený **po zlyhaní minimálne 3 liekov** s iným mechanizmom účinku.

U pacientov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúco-remitujúcou formou SM je možné iniciovať liečbu fingolimodom, natalizumabom, okrelizumabom, kladribínom a alemtuzumabom ako prvým DMT. Táto skupina pacientov je definovaná 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadóliňom zvýraznenými léziami na MR mozgu alebo 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a významným nárastom počtu T2-hyperintenzitných lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MR.

NENAPLNENÁ MEDICÍNSKA POTREBA

Selektívne imunosupresívum **natalizumab** (TYSABRI) je v SR dostupné už od roku 2007 a osvedčil sa ako vysoko účinná a bezpečná DMT u pacientov s RRSM umožňujúca dosiahnuť dlhodobý stav

bez aktivity ochorenia (NEDA) so zreteľom na ochranu mozgu, ako cieľového orgánu pri liečbe SM. TYSABRI 300 mg sa podáva raz za 4 týždne formou intravenózneho infúzie.

Intravenózne podanie lieku TYSABRI si však vyžaduje dlhší čas na podanie infúzie (približne 1 hodinu) a môže byť spojené s výskytom reakcií súvisiacich s infúziou (IRR). **Adherenciu k liečbe ako aj compliance u pacientov možno zvýšiť pohodlnejšou aplikáciou vo forme subkutánnej injekcie. Podanie subkutánnou injekciou je rovnako účinné, je však jednoduchšie, kratšie a zvyčajne s nižším rizikom reakcií súvisiacich s podaním.** Pri intravenóznom podaní sa vyžadujú vyššie nároky na zdravotnícky personál a čas na podanie, čo môže byť pre pacienta nepohodlné (pri i.v. podaní TYSABRI majú byť pacienti sledovaní počas trvania infúzie a 1 hodinu po jej ukončení práve pre prejavy a príznaky reakcií z precitlivenosti). Subkutánne podanie je alternatívou pre pacientov, ktorí majú zlý žilový prístup alebo kde opakovaná kanylácia môže poškodiť žily alebo pre tých, ktorí netolerujú intravenózne podanie. Subkutánna forma podania eliminuje potrebu následného monitorovania pacienta v prípade, ak neboli pri predchádzajúcich 6 aplikáciách prítomné reakcie z precitlivenosti.

V dnešnej dobe ovplyvnenej koronavírusom spôsobujúcim ochorenie COVID 19, všetky odborné spoločnosti odporúčajú liečbu pacientov odložiť, ak je to možné, alebo použiť spôsob podania, ktorý minimalizuje pobyt pacienta v nemocnici. Ak je nutné zahájiť liečbu, treba zvážiť risk vs. benefit pre pacienta (Terpos E, Engelhardt M et al., 2020)

TYSABRI 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke:

Cieľom vývoja subkutánnej injekcie (s.c.) TYSABRI ako alternatívy i.v. podania bolo skrátiť trvanie infúzie bez toho, aby bola ohrozená bezpečnosť a aby bola zachovaná účinnosť lieku TYSABRI.

Spôsob podania:

Subkutánnu injekciu TYSABRI do podkožného tkaniva počas približne 3 – 5 minút môže podávať iba zdravotnícky pracovník.

Injekcie dvoch naplnených injekčných striekačiek sa majú podať (celková dávka 300 mg) ihneď, jedna po druhej. Druhá injekcia sa má podať najneskôr 30 minút po prvej injekcii. Miesta na podanie subkutánnej injekcie sú stehno, brucho alebo zadná časť ramena. Injekcia sa nemá podávať do oblasti tela, kde je koža podráždená, začervenaná, obsahuje modriny, alebo je infikovaná či zjazvená. Druhá injekcia sa má podať viac ako 3 cm od miesta prvej injekcie.

Odporúčaná dávka a frekvencia subkutánneho podávania sú rovnaké ako pri štandardnom i.v. podaní, t. j. 300 mg každé 4 týždne. Keďže každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 150 mg natalizumabu, pacienti je potrebné podať dve naplnené injekčné striekačky (SPC Tysabri, 2021).

TYSABRI 150 mg injekčný roztok, s.c. – KLINICKÝ PRÍNOS v liečbe dospelých pacientov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex

Klinická účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy lieku TYSABRI bola preukázaná:

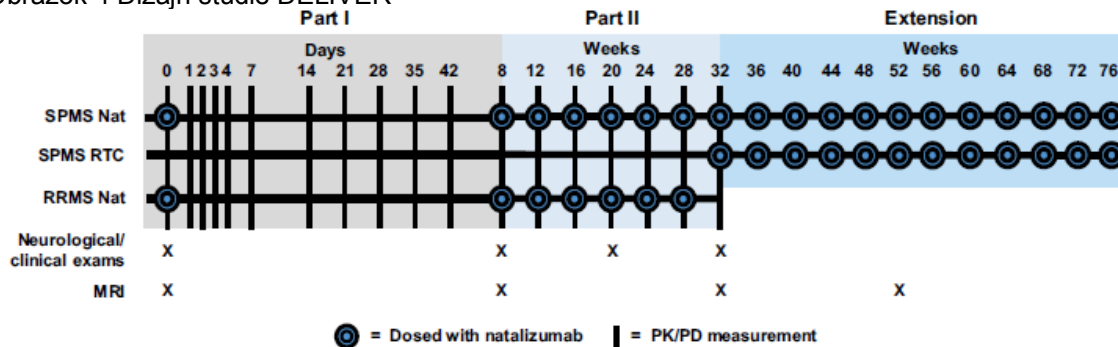
- v otvorenej, randomizovanej **štúdií** fázy Ib **DELIVER** v trvaní 32 týždňov v populácii dospelých pacientov s relaps-remitujúcou SM ako aj u pacientov so sekundárne progresívnou SM, ktorí predtým neboli liečení natalizumabom (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)
- v randomizovanej zaslepenej **štúdií** fázy II **REFINE** v trvaní 72 týždňov v populácii dospelých pacientov s relaps-remitujúcou SM, ktorí už boli liečení natalizumabom i.v. po dobu minimálne 12 mesiacov (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021)

A. **Štúdia DELIVER** – otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia fázy Ib porovnávajúca farmakokinetiku a farmakodynamiku (PK/PD) TYSABRI v dávke 300 mg podávaného vo forme s.c. alebo i.m. s intravenóznym podaním u 76 pacientov s **RRSM a SPSM, ktorí predtým neboli liečení natalizumabom** (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)

Do štúdie **DELIVER** bolo zaradených 24 pacientov s relaps-remitujúcou SM a 52 pacientov so sekundárne progresívnou SM, vo veku 18-65 rokov, ktorí nikdy predtým neboli liečení natalizumabom. V prvej fáze štúdie sa počas 8 týždňov sledovali PK/PD vlastnosti po podaní

jednorazovej dávky TYSABRI 300 mg subkutánnou injekciou (s.c.), intramuskulárne (i.m.) alebo intravenózne (i.v.). V druhej fáze sa sledoval PK/PD profil po opakovaných dávkach TYSABRI, ktorý bol pacientom podávaný (i.v., s.c., i.m.) raz za 4 týždne počas 6 mesačného obdobia. Pacienti so SPSM, ktorí ukončili druhú fázu (teda spolu 32 týždňov štúdie) mohli pokračovať v rozšírenej časti štúdie (ďalších 44 týždňov), počas ktorej buď pokračovali v liečbe TYSABRI v tej istej dávke a v tom istom spôsobe podania ako predtým alebo prešli na s.c. podanie lieku každé 4 týždne (tzv. SPSM referenčná kontrolná skupina). Dizajn štúdie je znázornený na obrázku (Obrázok 4).

Obrázok 4 Dizajn štúdie DELIVER



MRI – magnetická rezonancia, Nat - natalizumab; PD – farmakodynamika, PK – farmakokinetika, RTC – referenčná kontrolná skupina, RRMS – relaps-remitujúca sclerosis multiplex, SPSM – sekundárne progresívna sclerosis multiplex

Zdroj: Plavina T, Fox EJ et al., 2016

Ciele štúdie:

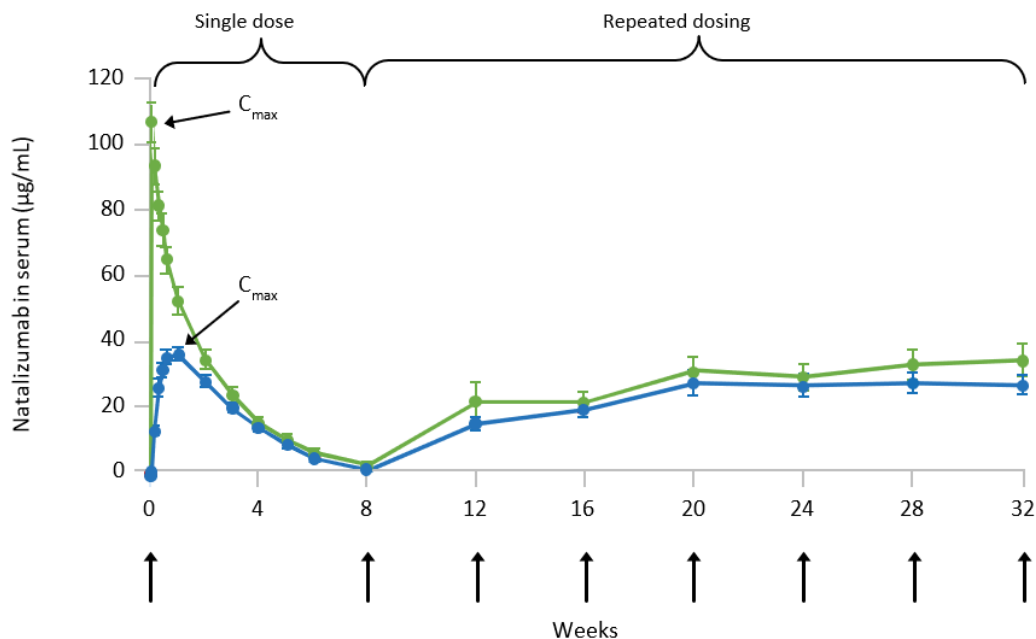
Primárny cieľ: porovnať PK/PD vlastnosti počas 8 týždňov po podaní jednorazovej dávky TYSABRI 300 mg subkutánnou injekciou (s.c.) alebo intramuskulárne (i.m.) s intravenóznou formou (i.v.)

Sekundárne ciele: bezpečnosť a znášanlivosť, farmakokinetika po opakovaných s.c. alebo i.v. dávkach, imunogenita (tvorba protilátok proti natalizumabu), aktivita ochorenia zaznamenaná v MR obraze

Klinická účinnosť a bezpečnosť - výsledky štúdie DELIVER (Plavina T, Fox EJ et al., 2016):

- ➔ **s.c. forma TYSABRI vykazuje porovnateľný farmakokinetický profil s i.v. formou u pacientov s RRSM aj SPSM**
 - Po podaní úvodnej jednorazovej dávky TYSABRI s.c. sa maximálna sérová koncentrácia C_{max} dosiahla približne o 1 týždeň neskôr ako pri podaní lieku intravenóznou infúziou, čo však bolo v súlade s očakávaniami
 - Po podávaní opakovaných dávok TYSABRI s.c. bola farmakokinetika porovnateľná s profilom, ktorý vykazovalo i.v. podanie lieku (porovnateľné sérové koncentrácie C_{trough}) počas nasledovných 24 týždňov sledovania, Obrázok 5
- ➔ **s.c. forma TYSABRI vykazuje porovnateľný farmakodynamický profil s i.v. formou u pacientov s RRSM aj SPSM počas celého trvania štúdie** (porovnateľné saturačné hladiny $\alpha 4$ -integrínu pri oboch formách podania, s.c. aj i.v.)
- ➔ Aj keď predmetom štúdie nebolo porovnanie účinnosti TYSABRI pri podaní s.c. injekciou vs i.v. infúziou (nízky počet a vysoká variabilita pacientov), na základe preukázaného porovnateľného PK/PD profilu možno predpokladať porovnateľnú účinnosť oboch foriem lieku (s.c. aj i.v.)
- ➔ **U pacientov s RRSM a SPSM bola liečba liekom TYSABRI podávaným subkutánne veľmi dobre tolerovaná a rovnako bezpečná ako liečba TYSABRI pri i.v. podaní, navyše viedla k nižšiemu výskytu reakcií spojených s podávaním s.c. injekcie**
 - Porovnateľný výskyt nežiaducich účinkov, vrátane tvorby protilátok proti natalizumabu pri s.c. aj i.v. podaní
 - Žiadna nežiaduca udalosť závažného charakteru pri subkutánnom podávaní
 - Žiadna reakcia z precitlivosti pri s.c. alebo i.m. podávaní
- ➔ **Pri podávaní lieku TYSABRI akokoľvek formou (s.c., i.m. alebo i.v.) neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály, Tabuľka 2**

Obrázok 5 Priemerné sérové koncentrácie TYSABRI pre kombinované i.v. vs s.c. skupiny – dosiahnuté po podaní jednorazovej dávky a po opakovanom podávaní natalizumabu (každé 4 týždne)



C_{max}, – maximálna sérová koncentrácia, T_{max} – čas do dosiahnutia maximálnej sérovej koncentrácie
Zdroj: Plavina T, Fox EJ et al., 2016

Tabuľka 2 Zhrnutie výskytu nežiaducich účinkov TYSABRI 300 mg s.c. a TYSABRI 300 mg i.v. počas štúdie DELIVER

	Natalizumab 300 mg s.c. (N = 12)	Natalizumab 300 mg i.v. (N = 11)
Any event	10 (83%)	11 (100%)
Moderate or severe events	5 (42%)	7 (64%)
Severe events	0	1 (9%)
Treatment-related events	1 (8%)	3 (27%)
Serious events	0	0
Events leading to drug discontinuation	0	1 (9%)
Events leading to study withdrawal	0	1 (9%)

Zdroj: Plavina T, Fox EJ et al., 2016

Záver :

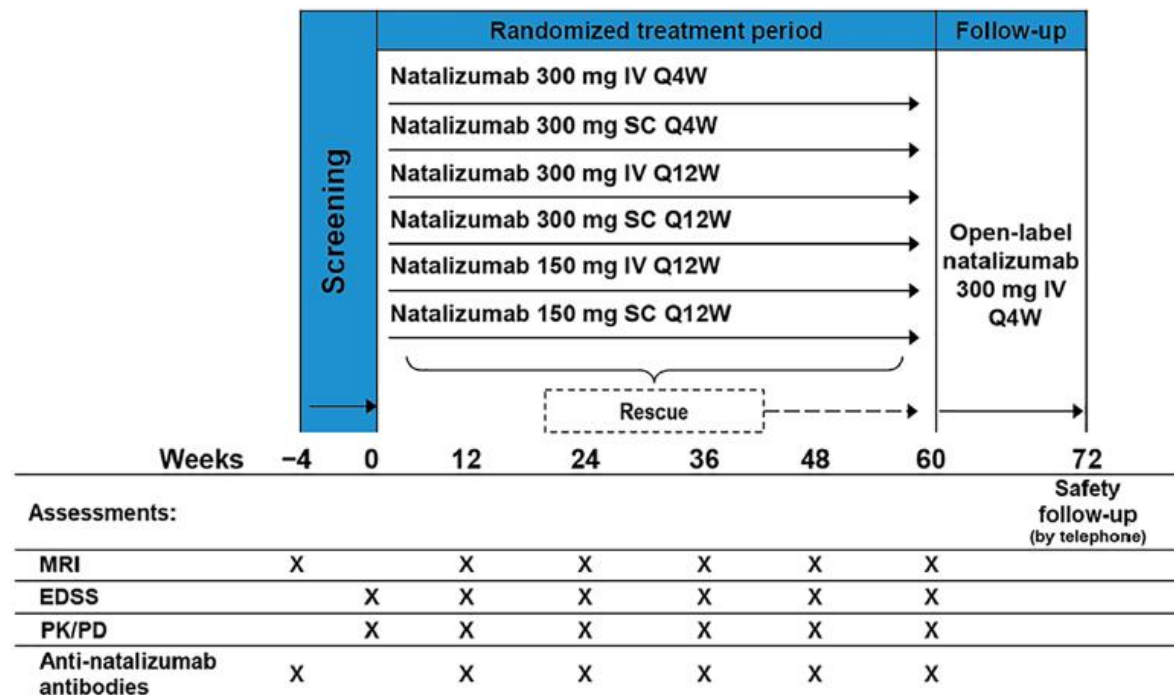
Štúdia DELIVER preukázala porovnateľné PK/PD vlastnosti ako aj porovnateľnú bezpečnosť a znášateľnosť lieku TYSABRI 300 mg po subkutánnom aj intravenóznom podaní.

B. **Štúdia REFINE** – randomizovaná, zaslepená, prospektívna štúdia fázy II s cieľom preukázať účinnosť a bezpečnosť s.c. formy TYSABRI v porovnaní s intravenóznou formou v rôznych dávkovacích režimoch u 290 pacientov s RRSM, ktorí už boli liečení natalizumabom i.v. po dobu minimálne 12 mesiacov (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021)

V randomizovanej štúdiu fázy II REFINE bolo celkovo 290 dospelých pacientov s klinicky stabilnou RRSM (všetci boli vopred liečení TYSABRI 300 mg i.v. po dobu minimálne 12 mesiacov) randomizovaných do jednej zo šiestich skupín s rôznymi dávkovacími režimami TYSABRI (300 mg intravenózne každé 4 týždne [54 pacientov], 300 mg subkutánne každé 4 týždne [45 pacientov], 300 mg intravenózne každých 12 týždňov [52 pacientov], 300 mg subkutánne každých 12 týždňov [54 pacientov], 150 mg intravenózne každých 12 týždňov [47 pacientov] a 150 mg subkutánne každých 12 týždňov [38 pacientov]). Štúdia bola zaslepená v zmysle dávky a frekvencie podania natalizumabu, ale nie v zmysle spôsobu podania lieku, t. j. i.v. alebo s.c. (pacienti randomizovaní na

podávanie TYSABRI každých 12 týždňov dostávali placebo každé 4 týždne). Účastníci dostávali natalizumab aspoň 12 mesiacov a nesmeli mať relaps 12 mesiacov pred randomizáciou. Celková dĺžka trvania štúdie bola približne 76 týždňov, vrátane 4-týždňovej skríningovej fázy, 60 týždňov randomizovaného skúšania a 12 týždňov otvorenej follow up fázy, počas ktorej sa sledovala bezpečnosť natalizumabu. Dizajn štúdie je znázornený na obrázku (Obrázok 6).

Obrázok 6 Dizajn štúdie REFINE



EDSS – zníženie invalidizácie merané pomocou bodovacieho systému EDSS (Expanded Disability Status Scale), IV – intravenózne, MRI – magnetická rezonancia, PK – farmakokinetika, PD – farmakodynamika, Q4W – každé 4 týždne, Q12W – každých 12 týždňov, SC – subkutánne

Zdroj: Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021

Ciele štúdie:

Primárne koncové ukazovatele: kumulatívny počet kombinovaných unikátnych aktívnych (CUA) lézií zaznamenaných v MR obraze (kalkulované ako suma nových gadolínium zvýraznených lézií (Gd+) a nových alebo zväčšených T2 hyperintenzívnych lézií nezvýraznených gadolínium na T1 vážených snímkach).

Ďalšie/exploratórne ciele: ročná miera výskytu relapsov (ARR) po 60 týždňoch, podiel pacientov s relapsom počas 60 týždňov, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti TYSABRI (PK/PD), imunogenicita (tvorba protilátok proti natalizumabu), výskyt nežiaducich udalostí.

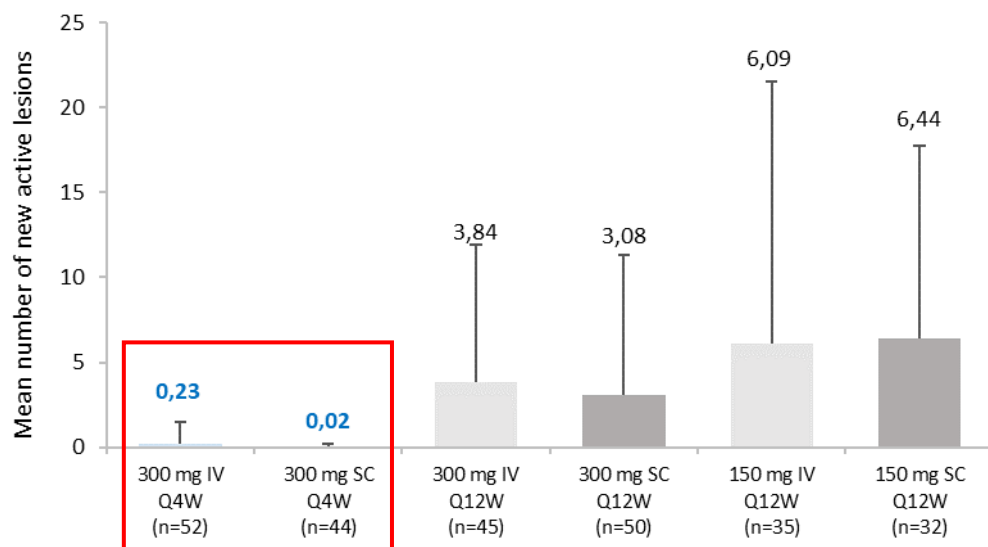
Klinická účinnosť - výsledky štúdie REFINE (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021):

Primárny cieľ sledovania:

Účinok lieku TYSABRI s.c. vs i.v. na aktivitu ochorenia zaznamenanú v MR obraze

- Nižšia frekvencia podávania TYSABRI každých 12 týždňov (vs. každé 4 týždne) sa odrazila vo zvýšenej MR aktivite ochorenia. Vo všeobecnosti bol počet unikátnych aktívnych MR lézií u pacientov liečených liekom TYSABRI podávaným každých 12 týždňov (v dávke 300 mg aj 150 mg) významne vyšší ako v skupinách s liečbou podávanou každé 4 týždne, čo viedlo k predčasnému ukončeniu skupín s liečbou podávanou každých 12 týždňov, Obrázok 7
- Po 60 týždňoch sledovania bol priemerný počet unikátnych aktívnych (CUA) lézií zaznamenaných v MR obraze u pacientov liečených TYSABRI s.c. v dávke 300 mg každé 4 týždne nízky (0,02) a porovnateľný so skupinou pacientov liečených TYSABRI i.v. v tej istej dávke podávanej každé 4 týždne (0,23), Obrázok 7

Obrázok 7 Aktivita ochorenia v MR obraze* – porovnanie pri dvoch rôznych frekvenciách podávania TYSABRI s.c. aj i.v. (každé 4 týždne vs každých 12 týždňov) v štúdií REFINE



*kumulatívny počet kombinovaných unikátnych aktívnych (CUA) lézií zaznamenaných v MR obraze (kalkulované ako suma nových gadolínium zvýraznených lézií (Gd+) a nových alebo zväčšených T2 hyperintenzívnych lézií nezvýraznených gadolínium na T1 vážených snímkach)

IV – intravenózne, Q4W - každé 4 týždne, Q12W - každých 12 týždňov, SC – subkutánne

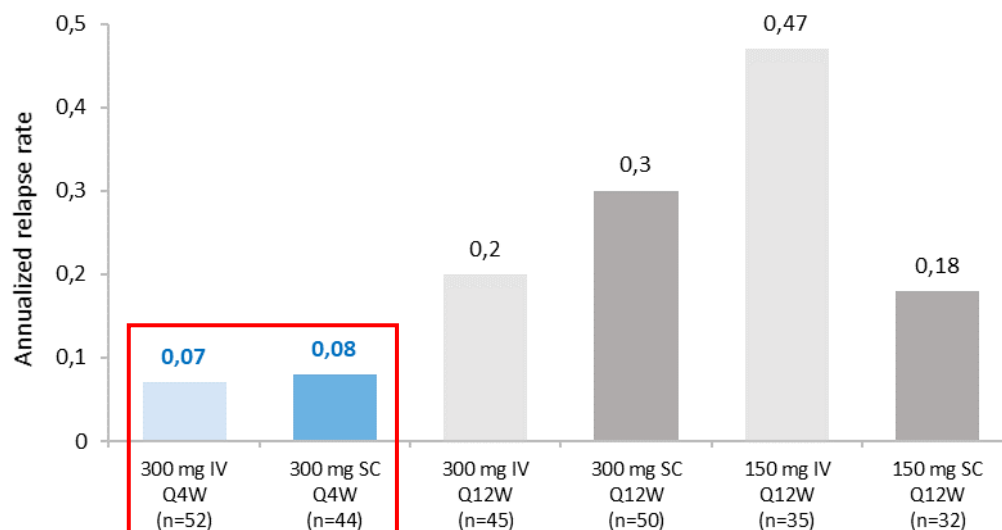
Zdroj: Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021

Exploratórne ciele sledovania:

Účinok lieku TYSABRI s.c. vs i.v. na ročnú mieru výskytu relapsov (ARR)

- ➔ Po 60 týždňoch sledovania bolo **riziko ročného výskytu relapsov ochorenia (ARR) u pacientov liečených TYSABRI s.c. v dávke 300 mg každé 4 týždne nízke (0,07) a porovnateľné** so skupinou pacientov liečených TYSABRI i.v. v tej istej dávke podávanej každé 4 týždne (0,08), Obrázok 8
- ➔ Nižšia frekvencia podávania TYSABRI každých 12 týždňov (vs. každé 4 týždne) sa spája s vyššou ročnou mierou výskytu relapsov (ARR), Obrázok 8

Obrázok 8 Zníženie rizika ročného výskytu relapsov (ARR) – porovnanie pri dvoch rôznych frekvenciách podávania TYSABRI s.c. aj i.v. (každé 4 týždne vs každých 12 týždňov) v štúdií REFINE



IV – intravenózne, Q4W - každé 4 týždne, Q12W - každých 12 týždňov, SC – subkutánne

Farmakokinetika a farmakodynamika (PK/PD) lieku TYSABRI s.c. vs i.v.

- **s.c. forma TYSABRI 300 mg vykazuje porovnateľný farmakokinetický profil s i.v. formou pri podávaní každé 4 týždne** (porovnateľná priemerná sérová koncentrácia C_{trough} pri podávaní i.v. aj s.c. formy na začiatku a na konci 60- týždňového sledovania)
- **s.c. forma TYSABRI 300 mg vykazuje porovnateľný farmakodynamický profil s i.v. formou pri podávaní každé 4 týždne.**
 - Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v naviazaní $\alpha 4\beta 1$ integrínu po s.c. alebo i.v. podávaní TYSABRI 300 mg každé 4 týždne (porovnateľná priemerná saturácia $\alpha 4$ -integrínu pri podávaní i.v. aj s.c. formy na začiatku a na konci 60- týždňového sledovania; rozpätie 76.8% - 83.1%)
 - porovnateľná expresia $CD49d$ pri podávaní i.v. aj s.c. formy na začiatku a na konci 60- týždňového sledovania

Klinická bezpečnosť - výsledky štúdie REFINE (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021):

- **U pacientov s RRSM bola liečba liekom TYSABRI podávaným subkutánne veľmi dobre tolerovaná a rovnako bezpečná ako liečba TYSABRI pri i.v. podaní**
- Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný pri oboch spôsoboch podania (i.v. aj s.c.)
- Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami ($\geq 5\%$ pacientov) pri oboch formách podania (s.c. aj i.v.) boli relaps, nazofaryngitída, bolesť hlavy, infekcie močového traktu, únava, diarrhea, artralgia a nauzea
- Výskyt nežiaducich reakcií spojených s podávaním i.v. infúzie alebo s.c. injekcie (reakcie v mieste podania, bolesť) bol nízky. Všetky boli mierneho alebo stredne závažného charakteru
- Pri podávaní lieku i.v. alebo s.c. s frekvenciou každé 4 týždne nedošlo k tvorbe protilátok proti natalizumabu
- **Pri subkutánnom podávaní lieku TYSABRI formou s.c. injekcie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály**

Nežiaduce účinky liečby TYSABRI podávanej i.v. infúziou alebo s.c. injekciou každé 4 alebo 12 týždňov sumarizuje Tabuľka 3.

Tabuľka 3 Výskyt nežiaducich účinkov pri podávaní TYSABRI i.v. alebo s.c. v rôznych dávkach a s rôznou frekvenciou – štúdia REFINE

AE, n (%)	Natalizumab 300 mg IV Q4W (n=54)	Natalizumab 300 mg SC Q4W (n=45)	Natalizumab 300 mg IV Q12W (n=52)	Natalizumab 300 mg SC Q12W (n=53)	Natalizumab 150 mg IV Q12W (n=47)	Natalizumab 150 mg SC Q12W (n=38)	Total (N=289)
Any AE	48 (88.9)	37 (82.2)	41 (78.8)	41 (77.4)	34 (72.3)	22 (57.9)	223 (77.2)
AEs of interest, by preferred term							
Drug hypersensitivity	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Hypersensitivity	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (<1)
Erythema	2 (3.7)	1 (2.2)	0	0	0	0	3 (1.0)
Pruritus	0	1 (2.2)	1 (1.9)	0	0	0	2 (<1)
Dermatitis	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Dermatitis allergic	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (<1)
Pruritus generalized	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (<1)
Rash	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (<1)
Rash generalized	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (<1)
Rash maculopapular	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (<1)
Urticaria	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (<1)
Injection site pain	0	1 (2.2)	0	3 (5.7)	0	3 (7.9)	7 (2.4)
Administration site pain	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (<1)
Injection site erythema	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (<1)
Injection site hematoma	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (<1)
Other injection site reaction	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (<1)
Patients with severe AEs	4 (7.4)	3 (6.7)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (2.1)	1 (2.6)	13 (4.5)
Patients with serious AEs ^a	7 (13.0)	4 (8.9)	4 (7.7)	3 (5.7)	4 (8.5)	1 (2.6)	23 (8.0)
Discontinuations from randomized treatment due to AE	3 (5.6)	5 (11.1)	9 (17.3)	4 (7.5)	6 (12.8)	5 (13.2)	32 (11.1)
Study withdrawal due to AE	2 (3.7)	3 (6.7)	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (2.6)	11 (3.8)
PML ^b	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Death ^c	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (<1)

^c Evidované jedno úmrtie z dôvodu metastatického pľúcneho adenokarcinómu u pacienta, ktorý bol liečený TYSABRI 300 mg s.c. každých 12 týždňov. V rodinnej anamnéze pacienta sa uvádza karcinóm pľúc, úmrtie vyhodnotené ako bez súvisu s liečbou počas štúdie.

PML - progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Zdroj: Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021

Záver:

Štúdia REFINE preukázala porovnateľné PK/PD vlastnosti ako aj porovnateľnú účinnosť aj bezpečnosť lieku TYSABRI 300 mg po subkutánnom podaní každé 4 týždne v porovnaní s jeho štandardným i.v. podaním v tej istej dávke každé 4 týždne. Menej častá frekvencia podávania lieku (i.v. aj s.c.) každých 12 týždňov viedla k zvýšenej MR aktivite ochorenia ako aj k vyššiemu riziku relapsov u pacientov s RRSM.

ZHRNUTIE KLINICKÉHO PRÍNOSU s.c. FORMY LIEKU TYSBRI – v liečbe pacientov s RRSM

Výhody subkutánneho podania lieku TYSABRI:

- ➔ TYSABRI 300 mg i.v. je štandardnou liečbou pacientov s relaps-remitujúcou sclerosis multiplex na Slovensku už viac ako 14 rokov. Za tú dobu sa osvedčil ako vysoko bezpečná a účinná liečba s pretrvávajúcim efektom na klinické parametre ochorenia ako aj na dynamiku zmien v MR obraze mozgu/miechy
- ➔ **Klinické skúšania preukázali, že subkutánne podanie lieku TYSABRI je plnohodnotnou alternatívou podania lieku prostredníctvom i.v. infúzie. Podanie lieku s.c. injekciou nemá vplyv na účinnosť ani bezpečnosť liečby**
- ➔ Účinnosť a bezpečnosť liečby TYSABRI aplikovanej formou s.c. injekcie bola preukázaná v populácii pacientov s RRSM alebo sekundárne progresívnou SM, bez ohľadu na to, či pacienti už boli predtým liečení natalizumabom (i.v.) alebo nie (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021) (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)
- ➔ Farmakokinetický a farmakodynamický profil lieku TYSABRI s.c. v dávke 300 mg podávaného každé 4 týždne je porovnateľný s jeho i.v. formou v tej istej dávke a s tou istou frekvenciou podania (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021) (Plavina T, Fox EJ et al.,

2016)

- Pozitívny účinok s.c. liečby TYSABRI (300 mg á 4 týždne) na pokles ročného výskytu relapsov a na stabilizáciu MR aktivity ochorenia je porovnateľný s jeho i.v. formou v tej istej dávke a s tou istou frekvenciou podania (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021)
- Liečba liekom TYSABRI podávaným subkutánne je veľmi dobre tolerovaná. Navyše viedla k nižšiemu výskytu reakcií spojených s podávaním s.c. injekcie v porovnaní s reakciami súvisiacimi s infúziou (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)
- Pri subkutánnom podávaní lieku TYSABRI formou s.c. injekcie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021) (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)
- **Subkutánná aplikácia je jednoduchšia, pohodlná a najmä kratšia (zvyčajne v trvaní 3 - 5 minút).** Šetrí žily a predstavuje minimálne riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s podaním, čo sú atribúty, **prečo pacienti ale aj zdravotnícki pracovníci preferujú túto formu podania** pred náročnejšou a časovo zdĺhavejšou i.v. infúziou
- Subkutánná forma podania zvyčajne eliminuje potrebu monitorovania pacienta

Príloha č.2 Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

Prehľad dvoch klinických štúdií, ktoré preukázali klinickú účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy TYSABRI 300 mg podávanej raz za 4 týždne v porovnaní s intravenóznou infúziou TYSABRI 300 mg s tou istou frekvenciou podávania v liečbe pacientov s aktívnou relaps-remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM) je uvedený v tabuľke (**Error! Reference source not found.** Tabuľka 4).

Tabuľka 4 TYSABRI s.c. vs i.v. u pacientov s RRSM – **klúčové charakteristiky klinických štúdií**

	DELIVER (Plavina T, Fox EJ et al., 2016)	REFINE (Trojano M, Ramió-Torrentà L et al., 2021)
Dizajn štúdie	32 týždňov, multicentrická, randomizovaná, otvorená (+ dobrovoľné rozšírenie štúdie pre pacientov s SPSM v trvaní ďalších 44 týždňov) štúdia fázy Ib	76 týždňov, multicentrická, randomizovaná, zaslepená*, paralelné ramená, rôzne dávkovanie (4 týždne skríningová fáza, 60 týždňov randomizované skúšanie, 12 týždňov otvorený follow-up) štúdia fázy II
Populácia pacientov	Pacienti s RRSM alebo SPSM, predtým neliečení natalizumabom ; 76 pacientov (24 RRSM, 52 SPSM)	Pacienti s klinicky stabilnou RRSM, ktorí predtým dostali ≥11 dávok natalizumabu i.v. a nesmeli mať relaps v poslednom roku; 290 pacientov
Primárny cieľ	Porovnanie PK/PD profilu natalizumabu 300 mg počas 8 týždňov po podaní jednorazovej dávky vo forme s.c., i.m., alebo i.v.	Preukázať účinok lieku v rôznych dávkovacích režimoch na aktivitu ochorenia na základe vyhodnotenia kumulatívneho počtu unikátnych aktívnych lézií zaznamenaných v MR obraze po 60 týždňoch podávania natalizumabu i.v. a s.c.
Sekundárne ciele	Vyhodnotiť PK, PD, bezpečnosť, znášanlivosť a imunogenicitu počas 24 týždňov opakovaného dávkovania každé 4 týždne	Vyhodnotiť PK, PD, bezpečnosť, imunogenicitu, exploratórne ciele sledovania , vrátane ročnej miery výskytu relapsov (ARR) a podielu pacientov s relapsom počas 60 týždňov
Sledované ramená	s.c. (SPMS, n=14; RRMS, n=12), i.m. (SPMS, n=15), i.v. (SPMS, n=16; RRMS, n=12), RTC (SPMS, n=7)	300 mg i.v. každé 4 týždne (n=54); 300 mg s.c. každé 4 týždne (n=45); 300 mg i.v. každých 12 týždňov (n=52); 300 mg s.c. každých 12 týždňov (n=54); 150 mg i.v. každých 12 týždňov (n=47); 150 mg s.c. každých 12 týždňov (n=38)

* Štúdiá bola zaslepená v zmysle dávky a frekvencie podania natalizumabu, ale nie v zmysle spôsobu podania lieku, t. j. i.v. alebo s.c

SPSM – sekundárne progresívna sclerosis multiplex; RRSM – relaps-remitujúca sclerosis multiplex; MR –

magnetická rezonancia; PD – farmakodynamika; PK – farmakokinetika; RTC - referenčná kontrolná skupina

- ➔ **Štúdia REFINE** preukázala porovnateľné PK/PD vlastnosti ako aj porovnateľnú účinnosť aj bezpečnosť lieku TYSABRI 300 mg po subkutánnom podaní každé 4 týždne v porovnaní s jeho štandardným i.v. podaním v tej istej dávke každé 4 týždne. Menej častá frekvencia podávania lieku (i.v. aj s.c.) každých 12 týždňov viedla k zvýšenej MR aktivite ochorenia ako aj k vyššiemu riziku relapsov u pacientov s RRSM.
- ➔ **Štúdia DELIVER** preukázala porovnateľné PK/PD vlastnosti ako aj porovnateľnú bezpečnosť a znášanlivosť lieku TYSABRI 300 mg po subkutánnom aj intravenóznom podaní.

Príloha č.3

Významné súhrnné články z odbornej literatúry

Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):233-243.

Giovannoni G, Tomic D et al. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1179-1187.

Kingwell E, van der Kop M et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):61-66.

Klímová E. Sclerosis multiplex – informácie pre prax. *Via pract.* 2006;3(5):249-255.

Montalban X, Gold R et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.

Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Multiple Sclerosis International Federation. 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition Multiple Sclerosis International Federation. 2020. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>

NCZI, Ročný výkaz o činnosti neurologickej ambulancie za roky 2013-2019. Publikované 26.10.2020. http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Neurologia/Pages/default.aspx

Plavina T, Fox EJ et al. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(10):1254-1262.

Polman CH, O'Connor PW et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.

Richards RG, Sampson FC et al. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess.* 2002;6(10):1-73.

SPC Tysabri. 2021. Dátum poslednej revízie textu 06/2021. Dostupné na: www.ema.europa.eu

ŠÚ SR. Tabuľky života 2019-2020

Terpos E, Engelhardt M et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* 2020;34(8):2000-2011.

Trojano M, Ramió-Torrentà L et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 April 6.

Walton C, King R et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821.

World Health Organization & Multiple Sclerosis International Federation. Atlas : multiple sclerosis resources in the world 2008. World Health Organization. 2008.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43968>

Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2018;38(2):212-225.