

INAR

A CERTARA COMPANY

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

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel i metodyka	9
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Wnioskowane wskazanie	10
2.2. Definicja problemu zdrowotnego.....	11
2.3. Etiologia i patogenezę	13
2.4. Rozpoznanie	14
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.5.1. <i>Obraz kliniczny</i>	16
2.5.2. <i>Przebieg naturalny choroby, powikłania, rokowanie i monitorowanie postępu choroby</i>	17
2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.6.1. <i>Dane epidemiologiczne</i>	21
2.6.2. <i>Obciążenie społeczno-ekonomiczne, jakość życia oraz niezaspokojone potrzeby społeczne</i>	26
2.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
2.7.1. <i>Wytyczne polskiej praktyki klinicznej</i>	31
2.7.2. <i>Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej</i>	32
2.7.3. <i>Programy lekowe NFZ dotyczące leczenia MS w Polsce</i>	36
3. Interwencja oceniana	37
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	37
3.1.1. <i>Substancja czynna i mechanizm działania</i>	38
3.1.2. <i>Wskazania do stosowania</i>	39
3.1.3. <i>Dawkowanie i sposób podania</i>	39
3.1.4. <i>Przeciwwskazania</i>	40
3.1.5. <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [29]</i>	40
3.1.6. <i>Interakcje</i>	44
3.1.7. <i>Przedawkowanie</i>	44
3.1.8. <i>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [29]</i>	44
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	45
4. Komparatory	48
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	48
4.3. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	51
5. Wyniki zdrowotne	52
6. Rodzaj i jakość dowodów	54
7. Zakres analiz oceny technologii medycznej	55

7.1.	Analiza kliniczna	55
7.2.	Analiza ekonomiczna.....	55
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	56
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	57
9.	Załącznik	59
9.1.	Opis proponowanego programu lekowego.....	59
9.2.	Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce.....	63
10.	Piśmiennictwo	68
11.	Spis tabel	75
12.	Spis rysunków	76

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Bayer Polska Sp. z o.o.	Al.Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa Tel./fax: +48 22 572 35 00
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl

AUTORZY – Instytut Arcana		

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Bayer Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ABN	<i>Association of British Neurologists</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BDI	Skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Index</i>),
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADASIL	Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatja z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (ang. <i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Zespół izolowany klinicznie (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
DMT	Terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. <i>disease modifying therapy</i>)
ECTRIMS/EAN	<i>European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis</i>
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FLAIR	Metoda tłumienia sygnału z płynu mózgowo-rdzeniowego w sekwencji inwersji i powrotu MR (ang. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>)
FS	Układ czynnościowy (ang. <i>functional system</i>)
Gd+	Gadolino-zależne (np. zmiany)
GKS	Glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticosteroids</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HERV	Ludzkie retrowirusy endogenne (ang. <i>Human Endogenous RetroVirus</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HR-QoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTLV	Wirus ludzkiej białaczki z komórek T (ang. <i>Human T-Lymphotropic Virus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10 G 35	Stwardnienia rozsiane wg klasyfikacji ICD-10
INFB-1b	Interferon beta-1b
IZWOZ	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia
MADRS	<i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>
MAGNIMS	<i>Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)

MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MSQLI	Kwestionariusz oceny jakości życia wg <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MZ	Minister Zdrowia
NEDA	Brak aktywności choroby (ang. <i>no evidence of disease activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
LYG	Dodatkowy zyskany rok życia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Placebo
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTN 2016	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 r.
QoL	Ocena jakości życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
QALY	Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
RWD	<i>Real world data</i>
SAPMS	Przejęciowo postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>single attack progression multiple sclerosis</i>)
s.c.	Iniekcja podskórna (łac. <i>infectio subcutanea</i>)
SIP	Kwestionariusz oceny jakości życia wg <i>Sickness Impact Profile</i>
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie (ang. <i>The Short Form-36</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEP	Wzrokowe potencjały wywołane (ang. <i>visual evoked potential</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorującego Upsali (ang. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>)

STRESZCZENIE

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Betaferon® lek ten miałby być finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)" [załącznik 9.1].

Populację docelową analizy zdefiniowano odpowiednio do wskazania we wniosku o refundację w ramach programu lekowego, jako dorosłych pacjentów (≥18 r.ż.) z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego (

[REDAKTED]

Populacja chorych na SM w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób na rok. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. W polskiej literaturze dane epidemiologiczne prezentują bardzo szeroki zakres zmienności, od 28 do 167 chorych na 100 tys. mieszkańców. Wobec znaczących różnic, w niniejszym dokumencie zaprezentowano również dane NFZ, które mogą stanowić podstawę do bardziej wiarygodnych oszacowań. Dane NFZ wskazują, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane wynosi 43-46 tys. pacjentów. Spośród populacji z MS, której maksymalna liczebność kształtuje się na poziomie 46 tys. pacjentów, pacjenci z RRMS stanowią 66,5% (tj. 30,6 tys. pacjentów), natomiast pacjenci z SPMS - 23,9% (11 tys. pacjentów).

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

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał, że stosowanie interferonu beta-1b jest zalecane u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami (aktywne stadium choroby) przez wytyczne PTN 2016 (wytyczne polskie) oraz NICE 2019 i ECTRIMS/EAN 2018.

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego Betaferon, jako komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano: najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo (PL).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto, że analiza efektywności klinicznej będzie oparta na badaniach z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (opublikowane, pierwotne, badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją) oraz dodatkowo na analizach *post-hoc* opartych na włączonych badaniach RCT, celem przedstawienia istotnych dla analizy efektywności klinicznej wyników [REDAKTED]

[REDAKTED] Wybrane punkty końcowe obejmują zarówno ocenę: progresji choroby (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, potwierdzona progresja niepełnosprawności w skali EDSS, czas do wystąpienia EDSS ≥7 (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka

inwalidzkiego, punkty w skali EDSS), rzutów (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty), odpowiedzi na leczenie, zmian w obrazie MRI, jakości życia oraz ocenę bezpieczeństwa terapii (przerwanie badania/leczenia przez pacjentów, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, ocena stanu psychicznego pacjenta (skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Index*, BDI), MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)), parametry laboratoryjne i życiowe).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)". Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest rekombinowany interferon beta-1b podawany w postaci iniekcji podskórnej w populacji dorosłych pacjentów (≥18 r.ż.) z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami, postacią stwardnienia rozsianego (

[REDACTED]

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [145], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [137, 119] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

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

[REDACTED]

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bayer Polska Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Betaferon® (substancja czynna: rekombinowany interferon beta-1b; iniekcje podskórne), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, ma być finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)". Treść programu lekowego przedstawiono w załączniku 9.1.

Populację docelową dla rekombinowanego interferonu beta-1b określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon® [29] oraz proponowanego programu lekowego [załącznik 9.1] stanowią dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, że analizowana populacja docelowa stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, dla której brak jest dostępnego aktywnego leczenia, co potwierdza niezaspokojoną potrzebą medyczną w tej grupie chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Definiowanym problemem zdrowotnym jest stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*; MS), które jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [56, 69]. Według klasyfikacji ICD-10 choroba ta jest oznaczona kodem G.35. Wyróżnia się cztery główne postacie kliniczne:

- postać rzutowo-remisyjna (ang. *relapsing remitting*; RRMS) - następujące po sobie rzuty i remisje, najczęściej występująca postać choroby (ok. 60% chorych [143]);
- postać wtórnie postępująca (ang. *secondary progressive*; SPMS) - przebieg początkowo z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów;
- postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive*; PPMS) - przebieg od początku bez rzutów (ok. 10% chorych);
- postać postępująco-nawracająca (ang. *progressive relapsing*; PRMS) - przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego [69].

Szacuje się, że u 65% chorych na postać RRMS w czasie 15 lat od rozpoznania MS rozwija się w postać wtórnie postępującą (SPMS) [93]. Według klasyfikacji z 2013 roku [72] stwardnienie rozsiane dzieli się na następujące fenotypy:

a) izolowany zespół kliniczny (ang. *clinically isolated syndrome*; CIS), który jest ostrym lub podoстрыm epizodem zaburzeń ze strony układu nerwowego, wskutek powstania pojedynczej zmiany w obrębie istoty białej, powodującej pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pnia mózgu lub częściowy zespół rdzenia kręgowego. Dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, o czym decyduje obecność rzutów i (lub) aktywność w obrazie MRI (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) [72, 113];

b) postać rzutowo-remisyjna MS – swój początek bierze z formy aktywnej CIS; podobnie jak CIS dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, a podział ten jest uzależniony od obecności rzutów i (lub) aktywności w MRI [72];

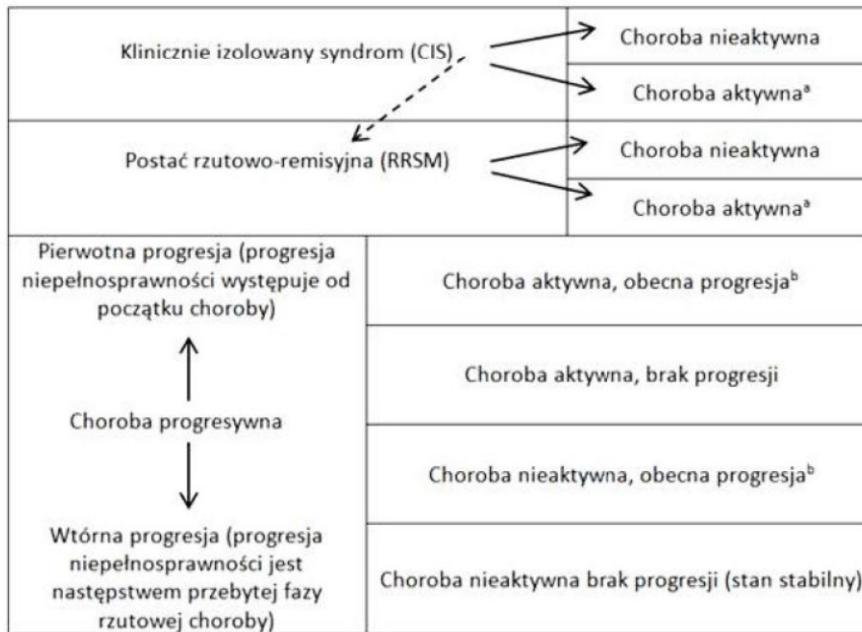
c) choroba progresywna – wyróżniamy:

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

przy czym aktywność choroby jest determinowana przez rzuty choroby i (lub) aktywność w obrazie MRI, a progresja choroby jest mierzona podczas oceny klinicznej przeprowadzanej co najmniej raz w roku [72]. W przypadku choroby postępującej wyznacznikiem formy aktywnej jest pojawienie się nowych zmian gadolinozależnych (Gd+) w sekwencji T1 lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2 [72, 5].

Jeżeli progresja choroby ma miejsce od samego jej początku, wówczas mamy do czynienia z postacią pierwotnie postępującą MS, natomiast jeżeli progresja choroby następuje po uprzednim okresie rzutowym, wówczas mówimy o postaci wtórnie postępującej MS [72].

Rysunek 1. Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby [72, 5]



a - aktywność - kliniczna obecność rzutów choroby i/lub potwierdzone zmiany Gd+ lub nowe/powiększone zmiany T2;

b - progresja mierzona poprzez kliniczną ocenę niesprawności przynajmniej raz do roku

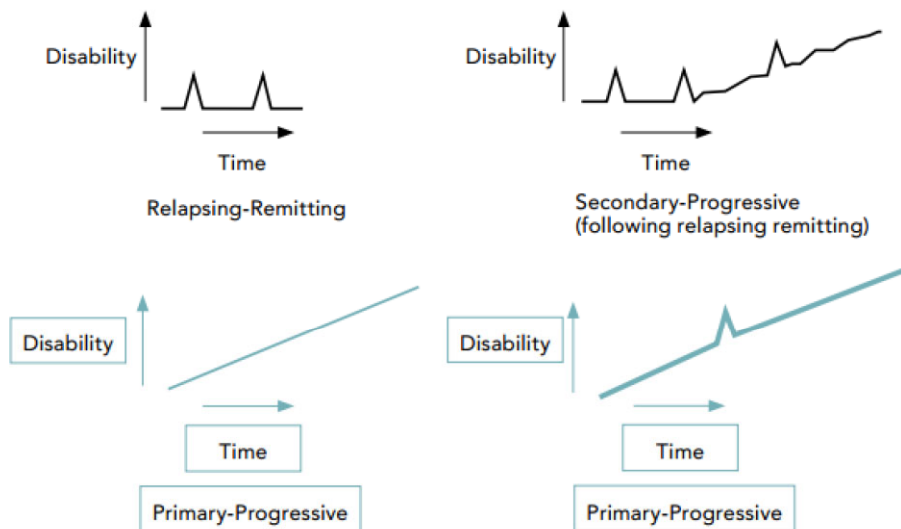
O MS wtórnie postępującym mówi się także wówczas, gdy u osób z rzutowo-remisyjnym MS występuje trwałe pogorszenie przez co najmniej sześć miesięcy, bez względu na to, czy w tym czasie pojawiają się rzuty choroby czy też nie [41]. Statystycznie u ok. 50% osób z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnym MS po średnio 10 latach rozwinię się postać wtórnie postępująca choroby. U nikogo jednak MS nie rozpoczyna się jako wtórna progresywna postać choroby [132, 103, 140]. U 85-90% pacjentów chorych na RRMS i nie poddanych terapii choroba przechodzi w postać SPMS [49]. Dodatkowo, według opinii eksperta, postać wtórnie postępująca MS w 6-10% przypadków jest poprzedzona tzw. przejściowym postępującym stwardnieniem rozszanym (ang. *single attack progresion multiple sclerosis*; SAPMS), które najczęściej klasyfikowane jest jako odmiana SPMS i charakteryzuje się postępującym przebiegiem choroby bez nakładających się zaostrzeń, rozpoczynającym się zazwyczaj w kilka lat po pojedynczym rzucie, z kontynuacją lub bez [113].

Według opinii jednego z ekspertów postać nieaktywna SPMS, czyli taka, w której nie obserwuje się rzutów oraz zmian w obrazie MRI, stanowi 60% wszystkich chorych na wtórnie postępujące MS, z kolei postać aktywna (nakładające się rzuty i nowe zmiany w obrazie MRI) dotyczy 40% pacjentów z SPMS.

W opinii drugiego eksperta, podział SPMS jest następujący:

- czynne stadium choroby z potwierdzonymi rzutami (77,5% chorych);
- stadium stałego postępu objawów (z rozmytymi klinicznie rzutami) – z kumulacją inwalidztwa (15% chorych);
- stadium plateau (2,5% chorych);
- stadium remisji (5% chorych).

Rysunek 2. Klasyfikacja postaci MS (z publikacji Goldman 2014 [45])



Zgodnie z projektem opisu programu lekowego wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS) definiowana jest jako faza choroby, w której stwierdza się **łącznie** następujące kryteria [załącznik 9.1]:

- wystąpienie progresji choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy o co najmniej 1 lub więcej punktów w skali EDSS niezależnie od rzutów. W sytuacji, kiedy w okresie 24 miesięcy w czasie, których wystąpiła progresja w skali EDSS miało miejsce rzut choroby, konieczne jest wykazanie braku progresji choroby związanej z rzutem poprzez udokumentowanie braku wzrostu punktacji w skali EDSS po ustąpieniu objawów rzutu;
- nakładające się zaostrzenia tzn. co najmniej jeden rzut choroby od momentu konwersji do postaci wtórnie postępującej lub co najmniej jedna Gd+ zmiana w obrazie MR w ciągu ostatnich 24 miesięcy.

Należy zwrócić uwagę, iż analizowana populacja stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, którzy znajdują się w początkowym stadium wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (czynne stadium choroby) przebiegającym z rzutami, określona kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [załącznik 9.1].

2.3. Etiologia i patogeneza

Stwardnienie rozsiane jest chorobą neuroimmunologiczną, w której podstawową przyczyną zmian chorobowych stanowi stan zapalny ośrodkowego układu nerwowego [69]. Etiologia MS nie została do tej pory poznana, jest ona złożona i może wiązać się z wieloma różnymi czynnikami działającymi jednocześnie lub kaskadowo, prowadząc do rozwoju choroby [148]. MS jest charakteryzowane przez dwie oddzielne fazy: fazę zapalną, w której ogniskowe zmiany zapalne są odpowiedzialne za kliniczne objawy choroby oraz fazę neurodegeneracyjną, która skutkuje postępującą niepełnosprawnością [43].

Powszechnie uważa się, że do rozwoju MS dochodzi w wyniku zaburzenia kontroli i równowagi adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej organizmu. Przypuszcza się, że kluczowy udział w procesie demielinizacji mają zaburzenia odpowiedzi komórkowej realizowane przez limfocyty TCD4+. Ponadto w rozwoju i progresji choroby podkreśla się rolę cytotoksycznych limfocytów TCD8+ oraz regulatorowych komórek CD4+ CD25^{hi} [15].

Przyczyn inicjacji zmian chorobowych w MS poszukuje się wśród czynników genetycznych związanych z układem HLA (ang. *Human Leukocyte Antigens*), genami dla receptorów komórek T (TCR), a także endogennymi retrowirusami obecnymi w ludzkim genomie (ang. *Human Endogenous RetroVirus*, HERV) [148].

Badania wskazują, że MS jest heterogennym schorzeniem z różnorodnymi wzorcami zmian demielinizacyjnych. Patologiczne podtypy stwardnienia rozsianego wydają się być związane z różnymi mechanizmami odpowiedzi immunologicznej, wliczając w to: przeciwciała, układ dopełniacza, cytotoksyczność komórek T oraz aktywację makrofagów. Ze względu na powyższe, wyróżnia się 4 podtypy MS [43]. Podtypy I i II wykazują bliskie podobieństwo odpowiednio do T-komórkowego oraz T-komórkowego i zależnego od przeciwciał, autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Wzorce III i IV w dużym stopniu wskazują na pierwotną dystrofię oligodendrocytów, przypominającą raczej demielinizację wywołaną przez wirusy lub toksyny niż demielinizację autoimmunologiczną [73]. Do tej pory nie wyjaśniono, czy wspomniane podtypy reprezentują różne stadia choroby czy też różne jej warianty. Postać SPMS oraz RRMS są związane z podtypami I, II i III choroby oraz obie postaci MS nie są związane z podtypem IV choroby, co sugeruje, że pomiędzy wymienionymi postaciami nie ma znaczących różnic – przynajmniej na poziomie histopatologicznym [43].

Podczas analizy patogenezы choroby pod uwagę brane są także czynniki środowiskowe, takie jak infekcje bakteryjne, grzybicze czy też wirusowe, a ponadto analizowany jest potencjalny udział witaminy D w rozwoju choroby [148].

W przeciwieństwie do postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, postać wtórnie postępująca MS charakteryzuje się zmniejszaniem stanu zapalnego wraz z czasem trwania choroby [115]. Postać postępująca stwardnienia rozsianego jest związana z postępem procesów degeneracyjnych, a nie zapalnych, jak w przypadku RRMS [35]. Patogeneza SPMS do tej pory jest mało zrozumiała [43].

Stwardnienie rozsiane nie jest uważane za chorobę dziedziczną, jednak dostępne są dane wskazujące na udział czynników genetycznych w predysponowaniu na zachorowanie na MS. W badaniach przeprowadzonych na rodzinach i bliźniakach wykazano 40-krotnie zwiększoną podatność na zachorowanie wśród krewnych pierwszego stopnia. Obecnie szczególne zainteresowanie badaczy jest skierowane na region chromosomu 6, w którym znajdują się geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA) [149].

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

2.4. Rozpoznanie

Istotną kwestią w przypadku stwardnienia rozsianego jest wczesne rozpoznanie choroby, dzięki któremu możliwe jest dokładniejsze określenie rokowania pacjenta oraz jego ewentualną kwalifikację do terapii immunomodulującej, która jest najbardziej skuteczna na wczesnych etapach choroby [79, 85].

Pierwotne rozpoznanie dotyczy zazwyczaj postaci rzutowo-remisyjnej MS. Z czasem choroba ulega przekształceniu w postać wtórnie postępującą.

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego bywa utrudnione ze względu na bardzo zróżnicowane objawy i dynamikę przebiegu choroby oraz na brak wystarczająco czułego i specyficznego pojedynczego testu klinicznego czy badania laboratoryjnego. Z wyżej wymienionych powodów konieczne stało się opracowanie ogólnego schematu diagnostycznego uwzględniającego dane z badania klinicznego pacjenta oraz wyniki odchyleń pochodzące z badań laboratoryjnych pacjenta.

W trakcie diagnozowania MS przeprowadza się:

- ocenę uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania neurologicznego, rezonansu magnetycznego i wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. *visual evoked potential*, VEP),
- ocenę przebiegu choroby,

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) [12].

Obecnie w rozpoznaniu MS stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki MS. [101] Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku [79], a następnie były trzykrotnie modyfikowane. Najnowsze zmiany w kryteriach zostały wprowadzone w 2017 roku [133].

Kryteria McDonalda włączają do schematu diagnostycznego obrazowanie mózgowia i rdzenia kręgowego metodą tomografii rezonansu magnetycznego, co przyspiesza i znacznie usprawnia rozpoznanie rozsiania w czasie i w przestrzeni. Dodatkowo kryteria umożliwiają i ułatwiają rozpoznanie choroby w konkretnych sytuacjach klinicznych, takich jak CIS, typowa rzutowo-remisyjna postać MS oraz przewlekle postępująca postać MS [150].

Badanie rezonansu magnetycznego to obecnie podstawowa metoda diagnostyczna MS, która umożliwia monitorowanie postępu choroby w nieinwazyjny sposób. Od wielu lat MRI stanowi najbardziej czuły test diagnostyczny w wykrywaniu MS. Badanie rezonansu magnetycznego umożliwia zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% chorych z klinicznymi objawami choroby. Można dzięki niemu ocenić zarówno lokalizację zmian, jak i ich charakter [127, 9]. Standardowe badanie MRI w kierunku MS obejmuje ocenę w dwóch sekwencjach obrazowania – T1 oraz T2. W celu rozpoznania i monitorowania MS podaje się badanemu dożylny środek cieniujący – gadolin (Gd). Zmiany Gd+ świadczą o aktywnym procesie chorobowym i są odpowiednikiem rzutu klinicznego. Często stwierdza się występowanie takich ognisk bez równoczesnego występowania nowych objawów neurologicznych [12, 5]. Zmiany demielinizacyjne obrazują się jako ogniska o podwyższonej intensywności sygnału (hiperintensywne) na obrazach PD/T2-zależnych, które mogą występować w każdym obszarze mózgu, najczęściej jednak występują przykomorowo, w obrębie ciała modzelowatego, i podkorowo. Widoczne podczas badania MRI zmiany mają złożony obraz patologiczny – w ich obrębie mogą być obecne zarówno cechy demielinizacji, jak i zapalenia lub uszkodzenia i utraty aksonów. Aby otrzymać dodatkowe informacje na temat charakteru zaobserwowanych zmian, należy wykonać badanie MRI z podaniem kontrastu [127, 9].

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

- zakażenia (bakteryjne: kiła, borelioza; wirusowe: HIV, HTLV I i II);
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń pierwotne i wtórne, malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, migrenę);
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak);
- sarkoidozę;
- leukodystrofie (np. metachromatyczna, adrenoleukodystrofia);
- starcze zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola w MRI [56].

Diagnoza MS, zgodnie z obowiązującymi kryteriami McDonalda opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej. Do rozpoznania choroby konieczne jest stwierdzenie wielomiejscowego i wieloczasowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, rozumianych jako:

- wieloogniskowość – występowanie przynajmniej jednej zmiany w sekwencji T2 w badaniu kontrolnym wykonanym w dowolnym czasie od badania referencyjnego, w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem zmian innego pochodzenia w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym;
- wieloczasowość – w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany w sekwencji T2 lub Gd+ w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, bez względu na odstęp czasowy między badaniami. Drugie kryterium wieloczasowości może stanowić równoczesne występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających się i niewzmacniających się po Gd [101].

Stwardnienie rozsiane klasyfikowane jest początkowo jako jedno lub wieloogniskowe. Dopiero na podstawie tej klasyfikacji planuje się dalszy schemat rozpoznania. Kryteria McDonalda przyjmują także wariant rozpoznania „możliwe MS” (ang. *possible MS*), brany pod uwagę w sytuacji, kiedy pacjent z odpowiednią dla MS prezentacją kliniczną nie był dotąd poddany szczegółowej ocenie klinicznej lub gdy wyniki jego badań nie spełniły wszystkich koniecznych kryteriów rozpoznania choroby [150].

Rewizja kryteriów McDonalda z 2017 r. [113] wprowadza zmiany dotyczące ogólnych zasad postępowania diagnostycznego:

- Wykazując rozsianie choroby w przestrzeni, ogniska korowe należy traktować równorzędnie z podkorowymi;
- Prawdopodobna postać stwardnienia rozsianego powinna być ustalana jak najszybciej po postawieniu rozpoznania.

W przypadku postaci wtórnie postępującej MS, proces diagnostyczny jest złożony, z uwagi na fakt, iż nie zawsze możliwe jest jednoznaczne stwierdzenie przejścia choroby z postaci rzutowo-remisyjnej do postaci wtórnie postępującej. W diagnostyce przydatne są: dokładna analiza historii zmian objawów choroby u danego pacjenta, badanie neurologiczne, powtórzenie badań za pomocą rezonansu magnetycznego [89], jednakże nie ma żadnych biomarkerów czy zdefiniowanych objawów klinicznych, które wskazywałyby ze 100% pewnością na jedną z dwóch postaci choroby. Zwykle aby stwierdzić postać wtórnie postępującą MS, pacjenta należy wnikliwie obserwować przez okres 6-12 miesięcy [41].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.5.1. Obraz kliniczny

Charakterystyczny dla stwardnienia rozsianego jest autoimmunologiczny proces demielinizacyjny, który obejmuje różne rejony ośrodkowego układu nerwowego w różnych punktach czasowych. Około 85% chorych na MS stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Pierwszy rzut MS to najczęściej jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół objawów uszkodzenia pnia mózgu lub częściowe zapalenie rdzenia kręgowego – epizody kliniczne tego typu nazywane są pierwszym izolowanym zespołem objawów. Nie zawsze prowadzą one jednak do rozwoju stwardnienia rozsianego [150].

U chorych na MS różnorodne objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem. Na początku choroby najczęściej pojawiają się objawy tj.: zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny, zaburzenia równowagi i chodu, utrata wzroku w jednym oku, podwójne widzenie, postępujące osłabienie, ostre zapalenie rdzenia kręgowego, objaw Lhermitte’a, zaburzenia czucia w obrębie twarzy, dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu [56]. Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki objawów MS.

- **Zaburzenia widzenia** – występują u ponad połowy chorych. Jeżeli przyczyną jest ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, u większości chorych objawy ustępują w ciągu 2-3 miesięcy, jednak mogą utrzymywać się nawet do roku. W rzadkich przypadkach dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego i ślepoty. Jeżeli pogorszenie widzenia jest spowodowane zaburzeniem czynności

mięśni okoruchowych, wówczas wskutek niedowładu, rzadko porażenia, objawia się zezem lub podwójnym widzeniem;

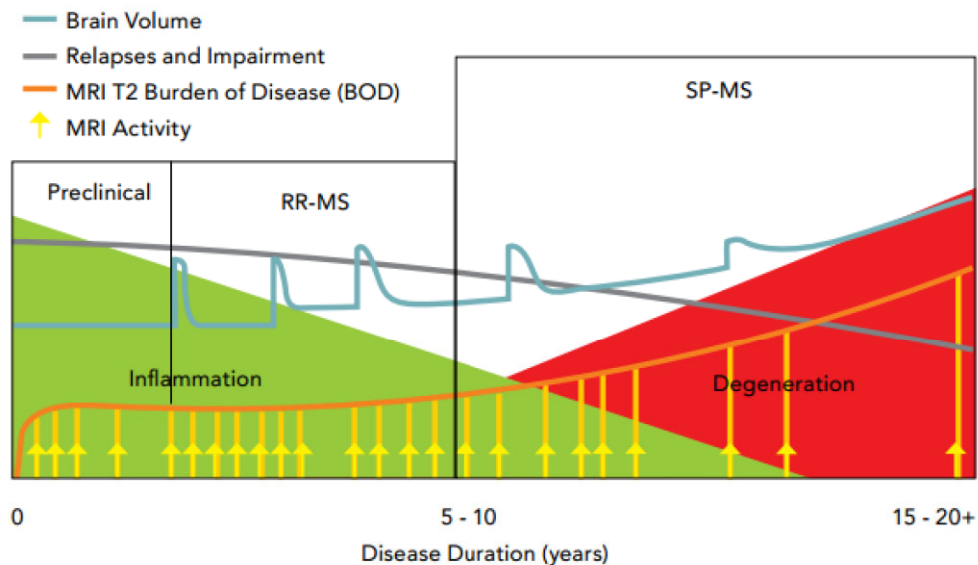
- **Uszkodzenia dróg piramidowych** – konsekwencją jest m.in.: niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego, wygórowane odruchy ścięgniste;
- **Objawy mózdkowe** – należą do nich: zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia, drżenie głowy i dyzartria, nieukładowe zawroty głowy i oczopląs;
- **Zaburzenia czucia** – szczególnie w obrębie kończyn, są pierwszym objawem MS u około 1/3 chorych, do tej grupy objawów zaliczane są parestezje oraz objaw Lhermitte’a;
- **Ból** – jest częstym objawem w przebiegu MS, może być spowodowany zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Czasami u chorych występuje neuralgia nerwu trójdzielnego i nietypowy ból twarzy;
- **Zaburzenia czynności poznawczych** – w tym m.in.: pogorszenie pamięci, spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne;
- **Zaburzenia psychiczne** – np. epizody depresji, zaburzenia nastroju, nieadekwatne do sytuacji śmiech lub płacz;
- **Zmęczenie** – charakterystyczne dla większości chorych we wszystkich fazach choroby, zwykle występuje w godzinach popołudniowych, może być pierwszym objawem choroby;
- **Zaburzenia oddawania moczu i stolca** – trudności związane z zapoczątkowaniem mikcji, nietrzymanie moczu, zaparcia. W przypadku zaburzeń oddawania moczu w późniejszym okresie choroby często dochodzi do dyssynergii, czyli skurczu zwieracza w trakcie skurczu wypieracza;
- **Zaburzenia czynności seksualnych** – spowodowane najczęściej zmęczeniem, zaburzeniami czucia, obniżeniem libido, spastycznością mięśni [56].

2.5.2. Przebieg naturalny choroby, powikłania, rokowanie i monitorowanie postępu choroby

Przebieg stwardnienia rozsianego zależy głównie od wieku zachorowania oraz jego postaci [18]. Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu [56]. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących [143].

Rozwój postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego jest nieprzewidywalny a sama diagnoza choroby jest trudna i wymaga obserwacji pacjenta przez okres 6 miesięcy do roku [25]. W przypadku wtórnie i pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego aktualnie rokowanie jest niepomyślne – nie ma terapii, które skutecznie hamowałyby progresję choroby [34]. W przypadku wystąpienia rzutu MS poprawę uzyskuje się u 85% chorych z rzutowo-remisyjną MS oraz u 50% chorych z MS w postępującej fazie choroby. Około 60% pacjentów po 15 latach trwania choroby porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować. MS przebiega łagodnie (po 10 latach trwania choroby stabilne EDSS ≤ 3) w 10-30% przypadków [56].

Rysunek 3. Zmiany wyników pomiarów klinicznych i wyników MRI w trakcie progresji MS (Goldman 2014 [45])



Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie w MS zalicza się: płeć męską, wiek (zachorowanie po 40. roku życia), wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekle postępującą postać choroby, dużą częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby [56].

W postaci rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej negatywnymi czynnikami prognostycznymi są: wystąpienie progresji, większa liczba rzutów, większa niepełnosprawność w ciągu pierwszych 5 lat, krótkie odstępy między rzutami i zaangażowanie większej liczby układów funkcjonalnych układu nerwowego. Dodatkowymi negatywnymi czynnikami są: krótki czas wystąpienia progresji w postaci wtórnie postępującej i szybka niepełnosprawność w pierwszych 5 latach w postaci pierwotnie postępującej [18]. Postać rzutowo-remisyjna nie musi przechodzić w postać postępującą – przypuszcza się, że początek progresji bardziej zależy od wieku pacjenta niż od przebiegu choroby przed progresją. W opóźnieniu niepełnosprawności w stwardnieniu rozsianym duże znaczenie ma aktywność fizyczna [18].

Głównym celem leczenia MS jest zapobieganie rozwojowi niesprawności oraz poprawa jakości życia chorych. Każdy chory w czasie trwania leczenia powinien być poddany okresowej kontroli postępu choroby i ocenie pod względem zgłaszanych działań niepożądanych. W celu oceny postępu choroby i skuteczności leczenia wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku [71] zalecają przeprowadzenie oceny aktywności MS na podstawie:

- rocznego wskaźnika rzutów (ang. *annualized relapse rate*, ARR);
- progresji odnotowanej w badaniu MRI (liczba nowych ognisk, ich objętość, rozmieszczenie oraz narastanie/zanik);
- postępowanie niesprawności ruchowej [71].

Badanie MRI z kontrastem powinno być wykonywane nie rzadziej niż raz w roku [78]. Międzynarodowy panel ekspertów MAGNIMS (ang. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) w 2015 roku opublikował wytyczne dotyczące monitorowania chorego za pomocą badania MRI. Ogólne rekomendacje przedstawiono w poniższych punktach:

- do monitorowania choroby pod względem występowania ostrych oraz aktywnych stanów zapalnych oraz progresji nieaktywnej klinicznie choroby zaleca się badanie MRI mózgu w obrazach T1- lub T2- zależnych;

- przeprowadzanie MRI rdzenia kręgowego nie jest zalecane jako dodatkowe badanie do MRI mózgu w ramach rutynowych badań monitorujących przebieg choroby – zalecane wyłącznie w uzasadnionych przypadkach;
- ocena objętości mózgu – może stanowić istotny czynnik predykcyjny w ocenie długoterminowej niesprawności i może być stosowana jako punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych. Jednakże jego ograniczeniem jest możliwy wpływ czynników zakłócających oraz występowania pseudoatrofii u chorego;
- zmiana objętości mózgu – nie jest rekomendowanym markerem oceny progresji choroby [138].

Wytyczne z 2015 roku [138] odniosły się również do monitorowania skuteczności leczenia za pomocą MRI:

- badanie MRI wykonane przed rozpoczęciem leczenia nie jest czynnikiem prognostycznym dla odpowiedzi na leczenie. Natomiast jako czynnik predykcyjny można uznać wynik badania wykonanego w czasie pierwszych miesięcy terapii lekami I rzutu;
- badanie MRI w obrazie T2-zależnym oraz T1-zależnym z kontrastem powinno być wykonane 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i porównane z referencyjnym obrazowaniem wykonanym po stwierdzeniu skuteczności leczenia;
- czas wykonania badania referencyjnego powinien być dostosowany w zależności od rodzaju terapii, powinno się rozważyć wykonanie obrazowania w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;
- wykonanie badania MRI metodą sekwencji obrazu T2-zależnego, modyfikacji obrazu T2-zależnego – metoda tłumienia sygnału z płynu mózgowo-rdzeniowego w sekwencji inwersji i powrotu MR (ang. *fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) oraz metodą obrazowania dyfuzyjnego jest zalecane u chorych z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, tj. postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Chorzy otrzymujący natalizumab, z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju PML, badanie MRI powinni mieć wykonywane co 3-4 miesiące;
- badania kontrolne MRI powinny być powtarzane regularnie nie rzadziej niż co roku oraz co 3-4 miesiące w przypadkach chorych wymagających bardziej zaawansowanej terapii [138].

Skalą wykorzystywaną do oceny postępu niesprawności jest rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke’go (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) [63, 71]. Jest to 10-punktowa skala samooceny [63]. Szczegółową charakterystykę skali przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [63]

Stopień	Wynik
0.0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS)
1.0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS
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 które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1)

Stopień	Wynik
	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 które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia około 200 m bez pomocy lub odpoczynku. 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 około 100 m bez pomocy lub odpoczynku. 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 na 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 na standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8.0	Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela lub jest wożony na wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8.5	Przebywający w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

FS – układ czynnościowy (ang. *functional system*)

Jednym z istotnych parametrów opisujących postęp choroby i opisywanym w badaniach nad przebiegiem MS jest czas do uzyskania 6 punktów w skali EDSS. Wynik ten uzyskuje chory, u którego konieczne jest jednostronne wspomaganie przy przemieszczaniu się.

W ramach monitorowania stanu chorego zasadna jest również ocena według złożonego punktu końcowego jakim jest brak aktywności choroby (ang. *no evidence of disease activity*, NEDA), oceniany za pomocą następujących miar:

- brak rzutu choroby;
- brak postępu niesprawności;
- brak nowych lub aktywnych zmian w MRI [90].

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- roczna częstość rzutów choroby (ARR);
- progresja choroby (określona za pomocą zmian w skali EDSS);

- zmiany w obrazie MRI;
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane).

2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.6.1. Dane epidemiologiczne

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba dotycząca głównie przedstawicieli rasy białej. Częstość występowania MS wzrasta w krajach oddalonych od równika – największą liczbę chorych odnotowuje się w klimacie umiarkowanym [104].

Dane literaturowe szacują, że populacja chorych na SM w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób na rok. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku [144]. Inne źródła podają, że wskaźnik chorobowości w Polsce uznaje się za stosunkowo wysoki i wynosi około 120/100 tys. osób [47, 67].

W polskiej literaturze dane epidemiologiczne prezentują bardzo szeroki zakres zmienności, od 28 do 167 chorych na 100 tys. mieszkańców (Tabela 2). Szeroki zakres wynika przede wszystkim z różnic w lokalizacjach przeprowadzonych badań epidemiologicznych (ośrodki kliniczne w danym mieście vs krajowe rejestry chorych).

Tabela 2. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji: chorobowość według danych epidemiologicznych z przeglądu literatury

Region	Liczba chorych na 100 tys. osób	Liczba chorych*	Źródło
Województwo świętokrzyskie	109,1	41 880	Kapica-Topczewska 2018 [59]
Województwo podlaskie	108,7	41 726	
Województwo świętokrzyskie	121,3	46 563	Brola 2017 [19]
	Współczynnik surowy: 115,7	44 413	Brola 2016b [21]
	Współczynnik standaryzowany względem populacji polskiej (według wieku): 109,8	42 148	
	109,1	41 880	Brola 2015 [17]
Górny Śląsk	13,8	5 297	Pierzchała 2014 [99]
Warszawa	28	10 748	BIA Avonex [6], BIA Betaferon® 2014 [7], Potemkowski 2009 [107] Opracowania zawierają zestawienia danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce.
Pruszków	29	11 132	
Bydgoszcz	37	14 203	
Polska	120	46 064	
Polska	150	57 580	

Region	Liczba chorych na 100 tys. osób	Liczba chorych*	Źródło
Polska	167	64 105	
Krosno	37	14 203	
Bydgoszcz	43	16 506	
Wielkopolska	45	17 274	
Powiat szczeciński	55	21 113	
Powiat szczeciński	59	22 648	
Powiat szczeciński	92	35 316	
Wielkopolska	65	24 951	
Tczew	75	28 790	
Polska	40	15 355	<i>Selmaj 2005</i> [126] (dane poglądowe z literatury dotyczące Europy i Stanów Zjednoczonych)
Polska	150	57 580	<i>Selmaj 2005</i> [126], Narodowy Program Leczenia Chorych z SM - 08.2006 [81] (nie podano źródła danych)
Lublin	57	21 880	<i>Łobińska 2004</i> [76]
Powiat szczeciński	111	42 609	<i>Potemkowski 2001</i> [106]

* W przypadku podania współczynnika chorobowości w danej pracy, liczbę chorych na MS przeliczono bazując na danych GUS [44] dotyczących liczby ludności w Polsce w 2019 roku: 38 386 476 osób (stan w dniu 30 VI 2019).

Wobec znaczących różnic w danych epidemiologicznych jedynymi danymi mogącymi stanowić podstawę wiarygodnych oszacowań są dane NFZ o liczbie chorych na MS (Tabela 3). Tabela 3 przedstawia polskie dane epidemiologiczne zdefiniowane jako liczba chorych według danych NFZ.

Tabela 3. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji: chorobowość według danych NFZ

Źródło danych NFZ	Liczba chorych według danych NFZ w poszczególnych latach									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Opis epidemiologii wg Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego [18] ⁰				38 050						
Analiza weryfikacyjna AOTMIT [2] (Betaferon 2015) ⁰					43 858	43 876	43 879			
<i>Brola 2016</i> [24] ¹			44 894	45 738	46 085	46 118	46 242	46 062		
Analiza weryfikacyjna AOTMIT [1] (fingolimod 2018) ²					43 538	43 583	43 551	43 405	43 198	
Analiza weryfikacyjna AOTMIT [3] (<i>Mavenclad 2018</i>) ³								45 268	45 172	45 390
Dane przedstawione w raporcie Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [37] (IZWOZ 2018) ⁰	39 303	42 676	42 942	43 699	43 855	43 876	43 878	43 685	43 459	

⁰ Nie podano w jaki sposób dane zostały zdefiniowane.

¹ Dane zdefiniowano jako liczbę rozpoznań według kodu ICD-10: G35.

² Dane zdefiniowano jako: Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: G35 "stwardnienie rozsiane" sprawozdane jako rozpoznanie główne.

³ Dane zdefiniowano jako: Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: G35 "stwardnienie rozsiane" sprawozdane jako rozpoznanie główne lub współistniejące.

Dane NFZ wskazują, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane wynosi 43-46 tys. pacjentów [3]. Rzeźbione dane przedstawiają liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "stwardnienie rozsiane" sprawozdane jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Alternatywne dane NFZ, przedstawione w analizach weryfikacyjnych AOTMiT, wskazują na chorobowość na poziomie 43 tys. przypadków, jednak dane te dotyczą stwardnienia rozsianego jedynie jako rozpoznania głównego [1, 2].

Postać wtórnie postępująca MS ma swój początek (po przekształceniu z postaci RRMS) zwykle u osób o średniej wieku: 40-44 lata [117]. Średni czas przeżycia od chwili zachorowania na MS wynosi 35-40 lat [14]. Należy podkreślić, że określenie liczebności populacji jest bardzo trudne nie tylko ze względu na brak aktualnych badań epidemiologicznych, ale przede wszystkim ze względu na istotnie zróżnicowaną wśród pacjentów dynamikę rozwoju stwardnienia rozsianego. Prawie zawsze SPMS rozwija się po wcześniejszym występowaniu RRMS, natomiast tempo ewolucji choroby zależy m.in. od wieku, w którym rozpoczęła się choroba i czasu trwania leczenia [125]. Szacuje się, że u 65% chorych na postać RRMS w czasie 15 lat od rozpoznania MS rozwija się w postać wtórnie postępującą (SPMS) [93]. Charakteryzuje się ona stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego.

Dane o częstości występowania postaci RRMS i SPMS (oraz innych postaci stwardnienia rozsianego) przedstawia Tabela 4. Przedstawiono dane z odnalezionych publikacji opublikowanych po 2010 roku (w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono przegląd danych epidemiologicznych [95]). Najaktualniejsze dane z badań, do których włączono największą liczbę chorych wskazują, że odsetek pacjentów z RRMS i SPMS kształtuje się na poziomie, odpowiednio 66,5% i 23,9% (*Brola 2019* [23] i *Brola 2017a* [46]).

Tabela 4. Rozpowszechnienie postaci stwardnienia rozsianego w polskiej populacji według danych epidemiologicznych z przeglądu literatury

Publikacja	Miejsce	Okres, którego dotyczą dane	Łączna liczba chorych / badanych	Odszetek wśród chorych					Inne / brak informacji
				RRMS	SPMS	PPMS	PRMS		
<i>Łabuz-Rozsak 2019 [75]</i>	Poradnia Przykliniczna Kliniki Neurologii SUM w Zabrze	09.2014-01.2015	144	79,2%	20,8%	-	-	-	-
<i>Rzepiński 2019 [121]</i>	Pacjenci hospitalizowani w oddziałach neurologicznych w północnej Polsce	30.06.2008-31.10.2016	375	57,1%	27,7%	15,2%	-	-	-
<i>Brola 2019 [23]</i>	Rejestr Chorych na MS RejSM	Stan na dzień 31.12.2017	4 398	66,5%	23,9%	9,6%	-	-	-
<i>Dyrmecka 2018 [36]</i>	Pacjenci z Gdańska, Gdyni i Sopotu	2013-2016	137	31,4%	16,1%	22,6%	5,8%	24,1%	
<i>Koziańska 2018 [61]</i>	Szczecin, chorzy poddani leczeniu immunomodulującemu, leczeni ambulatoryjnie	09.2015-01.2016	150	86%	10%	4%	-	-	-
<i>Brola 2017a [20]</i>	7 województw środkowej i wschodniej Polski, objętych Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym.	Stan na dzień 31.12.2016	3 199	66,2%	24,2%	9,6%	-	-	-
<i>Rosiak 2017 [118]</i>	Pensjonariusze przebywający w ośrodkach rehabilitacyjnych dla osób z SM w Bornym Sulimowie oraz w Dąbku, pacjentów ambulatoryjnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Gdańsku, członków Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz osoby przebywające w środowisku domowym	03.2014-12.2014	110	32,72%	25,45%	30%	7,27%	4,54%	
<i>Chaczińska 2017 [26]</i>	Kwestionariusz na stronach internetowych skierowanych do chorych na SM (Walcz o siebie; NeuroPozytywni)	11.2014- 02.2015	180	65%	14%	10%	-	10%	
<i>Selmaj 2017 [124]</i>	Dane uzyskane online od członków Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego i Fundacja NeuroPozytywni	Dane gromadzone przez 6 miesięcy w latach 2015-2016	411	64%	15%	18%	-	-	-
<i>Brola 2017 [19]</i>	Rejestr Chorych na MS RejSM (dane z województwa świętokrzyskiego)	Stan na dzień 31.12.2015	1 525	67,4%	23,6%	6,6%	2,7%	-	-
<i>Brola 2016 [21]</i>	Rejestr Chorych na MS RejSM (dane z województwa świętokrzyskiego)	Stan na dzień 31.12.2014	1 462	68,2%	21,7%	10,1%	-	-	-
<i>Brola 2016c [22]</i>	Polski Rejestr Chorych na MS RejSM	01.01.2011-31.12.2015	2 385	68,9%	21,7%	9,4%	-	-	-
<i>Rzepiński 2016 [120]</i>	Chorzy mieszkający regionu kujawsko-pomorskiego hospitalizowanych w Klinice Neurologii	07.2014-09.2015	129	75,2%	-	24,8%	-	-	-

Publikacja	Miejsce	Okres, którego dotyczą dane	Łączna liczba chorych / badanych	Odsetek wśród chorych					Inne / brak informacji
				RRMS	SPMS	PPMS	PRMS		
<i>Wiłski 2016 [141]</i>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Borym Sulinowie	Brak danych	257	37%	23%	29,5%	8%	2%	
<i>Brola 2015 [17]</i>	Rejestr Chorych na MS RejSM (dane z województwa świętokrzyskiego)	Stan na dzień 31.12.2013	1 384	68,5%	22,5%	6,4%	2,9%	-	
<i>Garczyński 2015 [42]</i>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Borym Sulinowie	Brak danych	159	32%	28%	40%	-	-	
<i>Mitosek-Szewczyk 2014 [83]</i>	21 ośrodków klinicznych w Polsce (spośród 60 ośrodków z całej Polski), ośrodki z 14 województw	05.2008-01.2009	3 521	74,2%	17,2%	8,6%	-	-	
<i>Pierchała 2015 [99]</i>	Klinika Neurologii Śląskiego UM w Zabrze oraz 11 klinik neurologicznych z regionu Górnego Śląska	02.2011-12.2012	640	73,12%	22,9%	3,9%	-	-	
<i>Pokryszka-Dragan 2013 [100]</i>	Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu	Brak danych	100	79%	16%	5%	-	-	
<i>Łabuz-Rozsak 2013 [74]</i>	Przykliniczna Poradnia Neurologiczna w Zabrzu	01.04.2011-30.06.2011	61	68,9%	31,1%	-	-	-	
<i>Zakrzewska-Pniewska 2013 [146]</i>	Kliniki (oddziały neurologiczne) w Krakowie i Warszawie	Brak danych	221	70,14%	19%	0,91%	9,95%	-	
<i>Łabuz-Rozsak 2012 [66]</i>	Klinika Neurologii w Zabrzu	01.01.2010-30.05.2010	122	75,41%	24,59%	-	-	-	
<i>Mirowska-Guzel 2011 [82]</i>	Środkowo-Wschodni region Polski	Brak danych	230	81%	13%	6%	-	-	
<i>Simka 2011 [128]</i>	Zakład Chirurgii Naczyniowej i Wewnętrznej, Klinika EUROMEDIC, Katowice	Brak danych	441	35%	38%	27%	-	-	

Przedstawione dane epidemiologiczne wskazują, że maksymalna liczebność populacji pacjentów z MS kształtuje się na poziomie 46 tys. pacjentów. W grupie tej pacjenci z RRMS stanowią 66,5% (tj. 30,6 tys. pacjentów), natomiast pacjenci z SPMS stanowią 23,9% (11 tys. pacjentów) (*Brola 2019* [23] i *Brola 2017a* [46]).

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej znajduje się w analizie wpływu na budżet dołączonej do wniosku [95].

2.6.2. Obciążenie społeczno-ekonomiczne, jakość życia oraz niezaspokojone potrzeby społeczne

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacznie zaburza życie chorego i pogarsza jego sprawność funkcjonalną we wszystkich aspektach życia codziennego. Już samo zdiagnozowanie MS jest trudne do zaakceptowania przez pacjenta i wpływa na dalsze funkcjonowanie w życiu codziennym [55].

MS to złożony problem zdrowotny, który generuje wysokie koszty społeczne, a także obciąża finansowo samych pacjentów oraz ich najbliższych [37]. Z uwagi na przewlekły i postępujący charakter choroby, prowadzący do niesprawności chorego, koszty związane z MS są bardzo duże. Kosztami obciążone jest państwo poprzez finansowanie odpowiednich terapii, jak i chory i jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych lub utratą pracy [37].

Chorzy na MS często doświadczają nieprzyjemnych w subiektywnym odczuciu oraz nieprzewidywalnych objawów choroby, działań niepożądanych leków oraz pogarszania się poziomu sprawności fizycznej. Społeczne konsekwencje choroby obejmują: stany depresyjne lub depresję, utratę pracy, rezygnację z posiadania potomstwa, konieczność zmiany planów życiowych, obniżenie dochodów, pojawienie się problemów w związkach czy w relacjach z najbliższymi, rezygnacja z hobby czy ograniczenie samodzielności wykonywania czynności dnia codziennego, a także zwiększone skłonności do skrajnych zachowań, tj. sięganie po używki i próby samobójcze. Wszystkie powyższe aspekty wymagają specjalistycznej opieki psychologicznej [37, 64].

Z uwagi na heterogenność MS, przebieg choroby, nasilenie jej objawów, aktywność rzutowa, tempo progresji niesprawności i w konsekwencji rokowanie są bardzo zróżnicowane. Przekłada się to na bardzo zróżnicowane potrzeby w zakresie terapii, rehabilitacji i innej pomocy medycznej poszczególnych grup chorych na MS, w zależności od postaci choroby, jej aktywności oraz czasu trwania [37]. Zróżnicowane w zapotrzebowaniu na pomoc medyczną warunkuje z kolei różnice w kosztach związanych z chorobą i finansowaniem opieki nad pacjentami z MS. W początkowym okresie koszty dotyczą głównie diagnozowania i leczenia. W późniejszym okresie dominują natomiast koszty pośrednie związane z utratą zdolności do pracy, opieką socjalną oraz rehabilitacją [37].

Chorzy na stwardnienie rozsiane to w większości osoby w wieku produkcyjnym, w ponad 60% - aktywne zawodowo [37].

W 2017 r. Fundacja Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia (IZWOZ) przeprowadziła badanie ankietowe wśród 410 chorych na stwardnienie rozsiane, które pozwoliło na zidentyfikowanie realnych kosztów i obciążeń społecznych [37]. Wyniki badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 r. przez Fundację Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia [37]

Oceniany parametr	Odsetek wśród chorych			
	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS od 4,0 do 6,5 i powyżej	64,3%	43,8%	50%	19,9%
Brak aktywności zawodowej z powodu MS	83,3%	68,4%	66,7%	66,3%
Konieczność stałej opieki	62,5%	40,6%	83,3%	20,7%
Konieczność korzystania z opieki formalnej	12,5%	18,8%	16,7%	3,3%

Wyniki badania wskazują, że największy odsetek chorych z najwyższymi stopniami niepełnosprawności oraz niepracujących z powodu MS odnotowano w przypadku SPMS, wynoszący odpowiednio 64,3% i 83,3%, z kolei największy odsetek chorych wg konieczności stałej opieki odnotowano w przypadku PRMS (83,3%) [37].

Według danych NFZ w okresie 2008-2016 liczba pacjentów z MS była stabilna i wynosiła ok. 43 tys. rocznie. Koszty leczenia ponoszone przez NFZ wynikały przede wszystkim z finansowania terapii lekowych w postaci rzutowej MS. W analizowanym okresie, od 2008 do 2016 r., znacząco wzrosło finansowanie świadczeń zdrowotnych w ramach NFZ dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Na terapię pacjentów NFZ wydatkował w 2008 r. – 137 mln zł, natomiast w 2016 r. – 400 mln zł. Średnie wydatki na pacjenta wzrosły z 3,5 tys. zł w 2008 r. do kwoty ponad 9,2 tys. zł /pacjenta w 2016 r. Na programy lekowe NFZ wydatkował ok. 74 mln zł, a w 2016 r. ok. 312 mln zł. Średnia wartość terapii jednego pacjenta wyniosła ok. 28,7 tys. zł. W analizowanym okresie poprawił się dostęp chorych do nowoczesnej terapii, ciągle jednak występują kolejki do świadczeń, problemy z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz znaczące różnice w finansowaniu świadczeń zdrowotnych dla pacjentów z MS pomiędzy województwami [37].

Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wrosły od ok. 256 mln zł w 2012 r. do ok. 296 mln zł w 2015 r. W wydatkach ogółem dominowały wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2016 r. liczba osób, którym przynajmniej raz w ciągu roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu stwardnienia rozsianego wyniosła 6 tys., a przeciętna absencja chorobowa skumulowana przypadająca na 1 osobę wyniosła 41,79 dnia [37].

Oszacowano, że koszty pośrednie generowane przez chorych na MS kształtowały się na poziomie od 181,88 mln zł do 494,54 mln zł. w 2012 r., 188,25-508,83 mln zł, w 2013 r., 186,63-493,18 mln zł w 2014 r., 199,26-516,71 mln zł, w 2015 r. [37].

Stwardnienie rozsiane jest chorobą niejednorodną, dlatego potrzeby pacjentów i warunki optymalnego leczenia i opieki zależą od postaci SM, na którą chorują. Optymalne zarządzanie chorobą wymaga uwzględnienia heterogeniczności stwardnienia rozsianego [37].

We wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego występuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego początkowo przebiegające z rzutami, ale niezależne od nich, a następnie bez wyraźnie zaznaczonych rzutów. Chorzy z SPMS nie mają przed sobą perspektyw poprawy ich stanu klinicznego z uwagi na brak terapii, która umożliwiłaby wyleczenie choroby lub zatrzymanie jej postępu. Wszystkie te czynniki powodują, iż jakość życia chorego na SPMS zwłaszcza w sferach: fizycznej, psychospołecznej i emocjonalnej ulega ciągłemu pogorszeniu w miarę wzrastającej niepełnosprawności [37].

W przypadku MS, a więc i SPMS nie ma możliwości leczenia przyczynowego, co powoduje zwiększanie się liczby objawów, przy czym ich nasilenie może stopniowo narastać, prowadząc do postępującej i zaawansowanej niepełnosprawności [64].

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

- przewlekła niewydolność nerek związana z zaburzeniami trzymania moczu (objaw MS);
- odleżyny będące konsekwencją niepełnosprawności;
- zachtystowe zapalenie płuc;
- depresja (która jest zarówno objawem samej choroby, jak i wynikiem postępu niepełnosprawności) a nawet samobójstwo (osoby chore na MS 7-krotnie częściej niż reszta społeczeństwa popełniają samobójstwo) [131].

Pomimo faktu, że MS nie wpływa znacząco na długość życia, to jednak postęp niepełnosprawności u większości chorych prowadzi do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Tylko około 10% chorych ma tzw. łagodną postać MS, która daje szanse na uniknięcie niepełnosprawności [131, 104].

W leczeniu stwardnienia rozsianego wciąż brak jest opcji terapeutycznych, które zatrzymałyby progresywny bieg choroby. Brak jest również terapii, które wykazywałyby działanie naprawcze/regenerujące neuronów, oligodendrocytów oraz komórek glijowych [142].

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS, jednakże opcja ta aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w tej grupie pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” interwencja ta figuruje, ale jedynie dla pacjentów z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby) [96]. Dostępny jest również inny program lekowy dla tej samej grupy pacjentów z RRMS, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego, szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego oraz dla pacjentów z pierwotnie postępującą postacią MS, w ramach którego finansowane są fingolimod, natalizumab, okrelizumab oraz kladrybina [96]. Pacjenci z SPMS są zwykle pozostawiani bez leczenia lub poddani leczeniu objawowemu [redacted]

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

Ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane powinna być jednym z ważniejszych elementów procesu diagnostycznego. Natomiast istotnym celem leczenia chorych na SM jest zminimalizowanie negatywnego wpływu schorzenia na codzienne funkcjonowanie pacjentów, pełnione role w rodzinie i społeczeństwie [13]. W Polsce przeprowadzono szereg badań dotyczących oceny jakości życia chorych z SM.

W ramach badania *Selmaj 2017* [124] prezentowano zmianę jakości życia wśród 411 polskich pacjentów z MS (64% z RRMS, 15% SPMS oraz 18% z PPMS) w zależności od stopnia niepełnosprawności w EDSS. Spadek wartości użyteczności mierzonej w skali EQ-5D był powiązany z niepełnosprawnością (patrz poniższa tabela). W pracy nie wskazano rozróżnienia w zakresie jakości życia pacjentów z poszczególnymi typami MS.

Tabela 6. Wartości użyteczności zgodnie z pracą *Selmaj 2017* [124]

Normy	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
Polskie	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,666	0,616	0,327	0,030
Brytyjskie	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,478	0,471	0,399	0,061	-0,221

Autorzy opracowania wskazują, iż ewentualne spowolnienie progresji choroby może w sposób zauważalny wpłynąć pozytywnie na jakość życia chorych [124].

Badanie *Snarska 2015* [129] zostało przeprowadzone w grupie 100 pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym pochodzących z Kliniki Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Celem badania była ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane oraz poznanie czynników w wpływających na tę ocenę. W badanej grupie było 32 mężczyzn (32%) oraz 68 kobiet (68%). Średnia wieku badanych wynosiła $41,9 \pm 10,3$ lat, z kolei średni czasu trwania choroby wynosił $11,1 \pm 8,9$ lat, a średni stopień niepełnosprawności według skali EDSS Kurtzke'go $2,7 \pm 2,0$. Ogólna ocena jakości życia i własnego zdrowia wynosiła $3,4 \pm 0,9$, a w zakresie oceny własnego zdrowia była równa $2,9 \pm 0,8$. Wnioski z badania wskazują, że na pogorszenie ogólnej jakości życia chorych wpływa: czas trwania choroby, liczba hospitalizacji, liczba rzutów i skala niewydolności ruchowej, z kolei wśród czynników niewpływających wymieniono: okres postawienia diagnozy, zastosowane leczenie, jak również wiek zachorowania [129].

Z kolei autorzy badania *Bejer 2015* [13] ocenili zależność pomiędzy jakością życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a stopniem niesprawności ruchowej. Badania zostały przeprowadzone podczas spotkania Oddziału Rzeszowskiego Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego. Grupę badaną stanowiło 40 osób, z czego 32 osoby były płci żeńskiej (80%), a 8 męskiej (20%). Wyniki badania pozyskane za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (ang. *The Short Form-36*) ukazują w jakich obszarach funkcjonowania chorych na SM występują największe problemy, które przyczyniają się do obniżenia jakości ich życia. Z analizy wynika, że jakość życia chorych jest najgorsza w sferze ogólnego stanu zdrowia, w sferze ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, w zakresie witalności oraz funkcjonowania fizycznego. Jednocześnie zauważono, że wraz z obniżaniem się sprawności ruchowej do poziomu 6,5 pkt wg EDSS (duża niesprawność ruchowa), jakość życia pogarsza się w obszarze funkcjonowania fizycznego [13].

Do istotnych wniosków doszli również autorzy badania przeprowadzonego między marcem, a majem 2015 roku w Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego Oddział w Lublinie, wśród chorych przebywających w środowisku domowym, a także na forach internetowych poświęconych SM. Badaniami objęto 78 chorych na SM. Średni czas trwania choroby respondentów wynosił 10 lat. Niemal połowa (48,7%) badanych miała postać rzutowo – remisyjną, 17,9% postać pierwotnie postępującą, 16,7% postać wtórnie postępującą, 3,8% postać postępującą z zaostrzeniami, a 12,8% ankietowanych jeszcze nie miało pełnego rozpoznania choroby. Badanie wykazało, że stwardnienie rozsiane jest przyczyną chronicznego zmęczenia, które odbiera pacjentom ochotę do podejmowania wszelkiej aktywności. Prowadzi to do znacznego obniżenia jakości życia oraz zaniżania przez chorych ogólnej oceny stanu zdrowia. Ponadto, choroba destrukcyjnie wpływa na ich stan psychiczny pacjentów poprzez negatywne uczucia wywołane przez zaburzenia myślenia oraz problemy z pamięcią i z koncentracją uwagi. Głównym problemem pacjentów z SM jest przewyciężenie funkcjonalnych deficytów związanych z chorobą. Wydolność funkcjonalna warunkuje fizyczny aspekt jakości życia jednostki, jakość nawiązywanych przez chorego relacji społecznych oraz jego funkcjonowanie w środowisko. Postać postępującą z zaostrzeniami SM najbardziej obniża wydolność funkcjonalną chorych, ich ocenę jakości życia i stanu zdrowia [70].

W porównaniu z Polską w krajach europejskich dostępność leczenia jest na dużo wyższym poziomie. W większości krajów Unii Europejskiej leczenie ma zapewnione ok. 30% chorych, a w USA około 45%. Polska plasuje się wśród krajów europejskich, na przedostatnim miejscu pod względem dostępności do terapii [104].

Zalecana jest współpraca międzyresortowa w koordynacji opieki nad chorym na SM w aspekcie skutecznej terapii, rehabilitacji, aktywizacji zawodowej, psychologicznego oraz wsparcia socjalnego w zakresie pokrywania kosztów związanych z chorobą ponoszonych przez chorych i ich rodziny [37].

2.7. Aktualne postępowanie medyczne

Stwardnienie rozsiane jest nieuleczalną chorobą, która ma charakter postępujący modyfikując całkowicie życie chorego. Wraz z rozwojem choroby, wydolność fizyczna systematycznie ulega pogorszeniu, a wraz z nią pogarsza się stan psychiczny chorego. Większość pacjentów z RRMS z czasem przechodzi w postać SPMS, w której stan

pacjenta ulega powolnemu pogorszeniu z możliwymi wyraźnymi zaostrzeniami. O ile liczba opcji terapeutycznych dla populacji RRMS ciągle rośnie, w przypadku SPMS nie ma dużego wyboru wśród leków [116].

Niestety wciąż nie ma terapii w wyniku, której nastąpiłoby wyleczenie pacjenta (naprawa i regeneracja neuronów, oligodendrocytów oraz komórek glejowych) lub całkowite zatrzymanie postępu wtórnej postaci stwardnienia rozsianego. Farmakoterapia wraz z rehabilitacją ruchową oraz odpowiednio zbilansowaną dietą, mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby, depresji i załamaniu psychicznemu [84, 142].

Leczenie farmakologiczne stwardnienia rozsianego obejmuje:

- leczenie rzutu choroby – glikokortykoidy, leki immunosupresyjne;
- terapię wpływającą na naturalny przebieg choroby – leki immunosupresyjne i (lub) immunomodulujące;
- leczenie objawowe – preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego, leki przeciwdepresyjne [68, 84].

Na leczenie rzutu MS składa się terapia wysokimi dawkami kortykosteroidów, która może być powtórzona w przypadku nie ustąpienia objawów. W przypadku ciężkich rzutów i braku odpowiedzi na terapię kortykosterydami stosuje się leczniczą wymianę osocza [68]. Celem terapii immunomodulującej i immunosupresyjnej jest modyfikacja i spowolnienie naturalnego przebiegu MS. Minimalny okres leczenia immunomodulującego powinien trwać 2 lata, a w przypadku pozytywnych efektów leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie. Badania potwierdzają znaczące polepszenie się jakości życia pacjentów z SPMS po rozpoczęciu leczenia immunomodulującego. W związku z powyższym terapia lekami modyfikującymi odpowiedź immunologiczną powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej, by zapobiec utrwalaniu się i kumulacji objawów neurologicznych, i tych dotyczących sprawności fizycznej i tych poznawczych pacjenta [84].

Standardowo na świecie, w leczeniu SPMS stosuje się leki immunomodulujące: interferon beta-1b (Betaferon[®] i Extavia[®]), interferon beta-1a (Rebif[®]), z uwagi na ich korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji. Ponadto, w SPMS stosuje się także lek immunosupresyjny: mitoksantron (Novantrone[®]). Jest to jednak zastosowanie *off-label* – obecnie mitoksantron jest wskazany w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia [32]. Z uwagi na dużą kardiotoxycywność, ryzyko zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory a także ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca oraz wtórnej białaczki, mitoksantron może być stosowany w ograniczonym czasie do około 2 lat (dawka kumulacyjna). Interferon beta-1b został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu [29, 27], z kolei interferon beta-1a - w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami [28]. Światowe badania postmarketingowe potwierdzają, iż w codziennej praktyce klinicznej wtórnej postaci stwardnienia rozsianego stosuje się dwa ww. interferony beta [115, 134, 136], choć wpływ interferonu beta-1a na progresję choroby nie został wykazany.

Wybór interferonu beta w terapii pacjentów z SPMS jest podyktowany jego skutecznością kliniczną w SPMS, trudnością w informowaniu pacjenta o pogorszeniu się jego stanu w progresywnej fazie choroby, przyzwyczajaniem pacjenta lub lekarza do tej terapii oraz obecnym brakiem opcji terapeutycznej, która w znaczący sposób zmieniałaby przebieg choroby [25]. Interferony beta są rekomendowane jako podstawowa terapia MS z uwagi na ich wpływ na rzuty i zmiany w obrazie MRI.

Poza ww. lekami, z uwagi na ograniczoną alternatywę, powszechnie w SPMS stosuje się też pozarejestryjnie (*off-label*) następujące leki: dożylną immunoglobulinę, glukokortykosterydy, azatioprynę, cyklofosamid oraz mykofenolan [116]. Prowadzone są też badania oceniające terapię skojarzoną interferonu beta-1b z azatiopryną [40], takrolimusem [57], lub mitoksantronem [58].

W marcu 2019 r. FDA dopuściła do obrotu produkt leczniczy Mayzent (siponimod), który jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego, w tym zespołu klinicznie izolowanego, postaci rzutowo-remisyjnej oraz aktywnej wtórnie postępującej postaci MS. Obecnie lek jest

w trakcie oceny przez EMA. 14 listopada 2019 r. otrzymał pozytywną rekomendację CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) we wskazaniu SPMS z czynną postacią choroby. W dn. 20.01.2020 r. lek otrzymał również rejestrację EMA we wskazaniu SPMS z aktywną postacią choroby, potwierdzoną rzutami lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych [54].

Ogromne znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do jakości życia pacjentów, jak i zapobiegania wtórnym komplikacjom MS, tj. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja, zaburzenia poznawcze, ma leczenie objawowe. Tendencja do indywidualnego dopasowywania terapii do potrzeb pacjenta wynika z różnorodności objawów oraz dużej możliwości kombinacji ich współwystępowania [11, 10].

Ponieważ SPMS jest chorobą chroniczną z postępującą niepełnosprawnością chorego niezwykle ważne jest dostarczenie pacjentowi wszelkich informacji dotyczących choroby oraz dostępnych opcji terapeutycznych. Wiele informacji odnośnie opieki, specjalistów służby zdrowia i leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można znaleźć na stronach narodowych i międzynarodowych stowarzyszeń MS (tj. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, *National Multiple Sclerosis Society*), które reprezentują potrzeby i dążenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [43].

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu SPMS przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne. Scharakteryzowano także praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programów lekowych: „Leczenie stwardnienia rozsianego” (załącznik B.29 do aktualnego Obwieszczenia MZ [96]) oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (załącznik B.46 do aktualnego Obwieszczenia MZ [96]).

2.7.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozsianego, ze szczególnym uwzględnieniem postaci wtórnie postępującej w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku (PTN 2016) opisane w opracowaniu *Losy 2016* [71].

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

Obecnie leczenie wpływające na przebieg MS prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania, leki podawane w trakcie leczenia MS można podzielić na: leczenie rzutu, leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (leczenie pierwszej linii, leczenie drugiej linii), leczenie postaci pierwotnie postępującej, leczenie postaci wtórnie postępującej.

Leczenie rzutu

- W leczeniu rzutu MS podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticosteroids*, GKS), przy czym brakuje dowodów wskazujących na wpływ steroidów na naturalny przebieg choroby. W leczeniu rzutu za pomocą GKS stosuje się dożylnie metyloprednizolon, a w przypadku łagodniejszych rzutów - doustnie prednizon lub metyloprednizolon.
- W przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po leczeniu za pomocą GKS, można rozważyć zastosowanie plazmaferezy.
- W przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża), można rozważyć leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu choroby.

Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej:

I linia leczenia:

- interferon beta-1a
- interferon beta-1b
- pegylowana postać interferonu beta-1a
- octan glatirameru
- teryflunomid
- fumaran dimetylu

II linia leczenia:

W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu.

- fingolimod
- natalizumab
- alemtuzumab
- mitoksantron

Leczenie postaci pierwotnie postępującej:

- Leczenie rozpoczyna się od podawania miorelaksantów o działaniu ośrodkowym, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne.
- Zaleca się leczenie farmakologiczne: baklofen, tyzanidyna, diazepam, klonazepam, toksyna botulinowa, kannabinoidy.

Leczenie postaci wtórnie postępującej:

- Rekomendowane jest stosowanie interferonu beta-1b i interferonu beta-1a s.c. oraz mitoksantronu tylko w aktywnej wtórnie postępującej postaci MS.

Zaleca się leczenie objawowe oraz rehabilitację - zarówno w postaci przebiegającej z rzutami, jak i bez rzutów choroby [85].

Należy zauważyć, że powyższe wytyczne powstały, kiedy mitoksantron miał zarejestrowane wskazanie w leczeniu SPMS, tzn. przed decyzją EMA [94] zmieniającą zakres wskazania rejestracyjnego dla mitoksantronu (z wskazania obejmującego „*leczenie wtórnie postępującej (SPMS) lub rzutowo-remisyjnej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego*”, na aktualnie brzmiące: „*leczenie pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia*”).

2.7.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Tabela 7. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, ze szczególnym uwzględnieniem postaci SPMS

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p style="text-align: center;">Rekomendacje amerykańskie</p> <p>DMT - <u>rozpoczęcie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Z uwagi na częstość występowania działań niepożądanych, nie zaleca się stosowania mitoksantronu u pacjentów z MS, o ile korzyści z terapii nie przeważają nad ryzykiem (poziom B) • U pacjentów z MS z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B). • Należy rozważyć stosowanie azatiopryny lub kladrybiny u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C) • Można rozważyć leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom C) • Można rozważyć leczenie ocrelizumabem u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą choroby (poziom B). <p>DMT – <u>zmiana terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć zmianę terapii DMT w przypadku, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi okres czasu dla osiągnięcia pełnego efektu leczenia i gdy wystąpi co najmniej 1 nawrót choroby, wystąpią co najmniej 2 nowe ogniska stwierdzone w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B) • Należy rozważyć zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np.: interferony, azatiopryna, teryflunomid), w przypadku powtarzających nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B). • Należy poinformować pacjentów rozważających terapię natalizumabem, fingolimodem, rituxymabem, ocrelizumabem lub fumaranem dimetylu o związanym z nią ryzyku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej PML (poziom B). • Należy rozważyć zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B). • U pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teriflunomid, alemtuzumab lub fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy, należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B). • Należy zmienić terapię u pacjentów, u których stwierdzono obecność przetrwałych przeciwciał anti- natalizumab (poziom B). • Lekarz powinien poinformować pacjenta, rozważającego przerwanie terapii natalizumabem, o istniejącym ryzyku wznowy choroby (poziom A). • W przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B). <p>DMT – <u>zakończenie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarz może zaproponować przerwanie leczenia pacjentowi z wtórnie postępującą postacią choroby (SPMS), który nie jest w trakcie wznowy choroby lub nie ma aktywnych zmian w MRI i EDSS jest na poziomie ≥ 7 przez co najmniej 2 lata (poziom C).
<p><i>American Academy of Neurology (AAN) 2018 [110]</i></p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacje brytyjskie</p> <p>Rekomendacja dotyczy stosowania DMT w stwardnieniu rozsianym. Leki modyfikujące przebieg choroby można podzielić na dwie kategorie pod względem skuteczności klinicznej:</p> <p>Leki o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%) – kategoria 1:</p>
<p><i>Association of British Neurologists (ABN) 2015 [122]</i></p>	

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> • interferony beta (włącznie z pegylowanym interferonem beta) • octan glatirameru • teryflunomid • fumaran dimetylu • fingolimod <p>Leki o wysokiej skuteczności (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%) – kategoria 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab • natalizumab <p>Leczenie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby:</p> <p>U pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną MS, u których wystąpiły ≥ 2 nawroty choroby w ciągu 2 lat, określa się chorobę jako aktywną. Należy u nich rozważyć rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. Terapia pacjentów zwykle rozpoczyna się od stosowania leków kategorii 1. Wydaje się prawdopodobne, że fumaran dimetylu oraz fingolimod wykazują wyższą skuteczność w porównaniu z pozostałymi lekami z kategorii 1.</p> <p><u>Interferon-beta, teryflunomid i octan glatirameru wykazują porównywalną skuteczność.</u></p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i (lub) wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo leczenia preparatami kategorii 1, rekomenduje się stosowanie leków kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Są to opcje terapeutyczne o zbliżonej skuteczności klinicznej. Leki kategorii 2 mają bardziej złożony profil bezpieczeństwa w porównaniu do leków kategorii 1. W określonych sytuacjach, w przypadku braku skuteczności jednego z leków z kategorii 1, zaleca się zmianę terapii na inny lek z tej samej kategorii, biorąc również pod uwagę nieznacznie wyższą skuteczność fingolimodu i fumaranu dimetylu. Zamiana leku kategorii 1 na inny lek tej samej kategorii może być uzasadniona w oparciu o aktywność choroby wykazaną wyłącznie w MRI (bez wznowy klinicznej), natomiast zamiana leku kategorii 1 na lek kategorii 2 jest uzasadniona wyłącznie w przypadku klinicznego nawrotu choroby, pomimo leczenia.</p> <p>Leczenie pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią choroby:</p> <p>Żaden z obecnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym nie jest rekomendowany w leczeniu pierwotnie lub wtórnie postępującej postaci MS. Niektórzy pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby, której nawroty są główną przyczyną zwiększającej się niepełnosprawności, mogą odnieść korzyść z leczenia z udziałem DMT.</p>

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 [92]</i></p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozсіяnym. Zaleca się stosowanie poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab – leczenie dorosłych pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią; • Interferon beta-1a – leczenie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią • Interferon beta-1b – leczenie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią, którzy mieli 2 lub więcej rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby z ciągłymi nawrotami (rzutami); Interferon beta-1b (Extavia) – rekomendowany jako opcja leczenia RRMS; Interferon beta-1b (Betaferon) – nierekomendowany jako opcja leczenia RRMS; • octan glatirameru – leczenie pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią; • kladrybina – leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozсіяnego, w przypadku wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ szybko rozwijającej się, ciężkiej, rzutowo-remisyjna postaci choroby: przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie, lub; ✓ rzutowo-remisyjnej postaci choroby, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na terapię modyfikującą przebieg choroby, zdefiniowaną poprzez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI. • fumaran dimetylu – leczenie dorosłych pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią MS (zdefiniowaną jako obecność 2 istotnych klinicznie rzutów choroby w ciągu 2 ostatnich lat), w przypadku nie stwierdzenia wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej, rzutowo-remisyjnej postaci choroby; • fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią choroby, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka nawrotu choroby lub utrzymujących się ciężkich nawrotów w porównaniu z rokiem poprzednim rokiem, pomimo leczenia interferonem beta; • natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej nawrotów w ciągu 1 roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI); • ocrelizumab – leczenie dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią choroby z cechami obrazu charakterystycznymi dla aktywności zapalnej lub leczenie dorosłych pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią (aktywna postać potwierdzona objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej), wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do terapii alemtuzumabem; • teryflunomid – leczenie dorosłych pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią (zdefiniowaną jako 2 istotne klinicznie rzuty w ciągu 2 ostatnich lat), w przypadku, gdy u pacjentów nie występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo-remisyjna postać choroby.
<p><i>European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS/EAN 2018 (Europa) [86]</i></p>	<p>Rekomendacje międzynarodowe</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozсіяnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć stosowanie interferonu lub octanu glatirameru u pacjentów z CIS i nieprawidłowym obrazem MRI (poziom: silny); • Należy rozważyć leczenie modyfikujące przebieg MS u pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią choroby definiowaną poprzez występowanie nawrotów i (lub) aktywności choroby w MRI (poziom: silny); • U pacjentów z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią dostępne są następujące opcje leczenia: interferon beta-1b, interferon beta-1a,

Organizacja/Rok/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teriflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, ocrelizumab i alemtuzumab, w zależności od charakterystyki pacjentów i chorób współistniejących, nasilenia/aktywności choroby, profilu bezpieczeństwa, dostępności poszczególnych opcji;</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z aktywną wtórnie postępującą postacią choroby należy rozważyć leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ interferonem-1a lub interferonem-1b (poziom: słaby); ✓ mitoksantronem (poziom: słaby); • U pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby należy rozważyć leczenie ocrelizumabem (poziom: słaby).

DMT - leczenie modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapies*)

Spośród wytycznych zagranicznych, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2018, ABN 2015, NICE 2019 oraz ECTRIMS/EAN 2018. Wg. ww. wytycznych interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz mitoksantron są rekomendowane w analizowanej populacji pacjentów.

2.7.3. Programy lekowe NFZ dotyczące leczenia MS w Polsce

Obecnie w Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. [96] realizowane są 2 programy lekowe:

- B.29: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – interferon beta (1a, 1b), octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, alemtuzumab [108] (postać rzutowa MS);
- B.46: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – fingolimod, natalizumab, ocrelizumab oraz kladrybina [109].

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

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

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

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytokiny, Interferony; kod ATC: L03 AB 08 [29]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako INFB-1b. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Betaferon® na terytorium Unii Europejskiej [29].

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne [29]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Betaferon®
Substancja czynna	Rekombinowany interferon beta-1b
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Rekombinowany interferon beta-1b** 250 µg (8,0 milionów IU)/ml po rozpuszczeniu. Fiolka Betaferonu zawiera 300 µg (9,6 milionów IU) rekombinowanego interferonu beta-1b. Fiolka (z proszkiem do przygotowania roztworu do wstrzykiwań) zawiera substancje pomocnicze: ludzką albuminę i mannitol; Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu 5,4 mg/ml): chlorek sodu i woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Sterylny proszek barwy białej do białawej
Rodzaj i zawartość opakowania*	Fiolka (z proszkiem do sporządzania roztworu do iniekcji): przezroczysta fiolka 3 ml (szkło typu I) z butylowym gumowym korkiem (typ I) i aluminiowym kapslem; Rozpuszczalnik (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml, (0,54% m/v)): Ampułkostrzykawka 2,25 ml (szkło typu I) zawierająca 1,2 ml rozpuszczalnika; Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę z proszkiem, 1 ampułkostrzykawkę, 1 łącznik fiolki z igłą oraz 2 waciki nasączone alkoholem; Dostępne są różne rozmiary opakowań (5 lub 15 lub 14 lub 12 oddzielnych pojedynczych opakowań, 2-miesięczne opakowanie z 2x14 pojedynczych opakowań, 3-miesięczne opakowania z 3x14 lub 3x15 pojedynczych opakowań oraz zestaw do stopniowego zwiększania dawki składający się z 4 potrójnych opakowań odpowiednio oznaczonych różnymi kolorami i ponumerowanych: żółte z nr.1 (1., 3., 5. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,25 ml), czerwone z numerem 2 (7., 9., 11. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,5 ml), zielone z nr 3 (13., 15., 17. dzień leczenia; strzykawka ze skalą 0,75 ml), niebieskie z numerem 4 (19., 21., 23. dzień leczenia; strzykawka ze skalą od 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml do 1,0 ml))^
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010 EU/1/95/003/011 EU/1/95/003/012
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30 listopada 1995 / 31 stycznia 2006 (EU)
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	16 października 2019 r.^

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie;

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

^ Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

^^Na podstawie informacji na stronie EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>

Po raz pierwszy interferon beta-1b został dopuszczony do obrotu w 1993 roku na terenie US przez FDA (Betaseron®) oraz 30 listopada 1995 roku na terenie Unii Europejskiej przez EMA (Betaferon®) we wskazaniu: leczenie pacjentów ambulatoryjnych z RRMS (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego) [29, 116].

Betaferon® był pierwszym lekiem, który uzyskał licencję na leczenie stwardnienia rozsianego. W styczniu 1999 roku EMA rozszerzyła wskazania leku Betaferon® o leczenie wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS), a w 2003 roku FDA wydała pozwolenie na leczenie rzutowej postaci MS (w tym SPMS) [39, 50].

W czerwcu 2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie we wszystkich krajach UE, na stosowanie Betaferonu w rozszerzonym wskazaniu z włączeniem leczenia pacjentów z pierwszym klinicznym zdarzeniem sugerującym MS [38]. Podobnie, w Kanadzie i Australii dopuszczono lek Betaferon® do obrotu także w ww. rozszerzonym wskazaniu odpowiednio w 2006 roku [51]. Natomiast w październiku 2006 roku FDA rozszerzyła wskazanie leku Betaseron® (inna nazwa leku Betaferon® w US) włączając pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego klinicznego epizodu MS udokumentowanego badaniem MR [52].

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

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

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach *in vivo* u ludzi [29].

Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Łączy się z komórkami ludzkimi za pomocą swoistego receptora na ich powierzchni. Do biologicznych wskaźników działania interferonu należą m.in. neopteryna i β2-mikroglobulina. Po podaniu pojedynczej dawki aktywność wewnątrzkomórkowa i w surowicy 2-5A syntetazy oraz stężenia neopteryny i β2-mikroglobuliny w surowicy zwiększają się w ciągu doby [80].

Interferon beta-1b jest wytwarzany metodą określaną jako „technologia rekombinacji DNA”. Interferon beta-1b jest produkowany przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Zastępczy interferon beta-1b działa w taki sam sposób, jak naturalny interferon-beta wytwarzany przez organizm [80].

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [29].

Dostępność biologiczna interferonu beta-1b po podaniu s.c. wynosi 50%, a t_{max} 1–8 h, $t_{1/2}$ – 5 h. Odpowiedź biologiczna zwiększa się już 6 h po podaniu 1. dawki, osiąga maksimum po 40–124 h i pozostaje zwiększona przez 7 dni [80].

Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon® na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrzne [29].

3.1.2. Wskazania do stosowania

Betaferon® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony 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 [29].

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

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

Dawkowanie u dorosłych

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

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

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

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki.

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

Tabela 9. Schemat zwiększania dawki* [29]

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

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

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

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

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

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

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

Sposób podawania

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

Do jednorazowego użycia.

3.1.4. Przeciwwskazania

Poniżej wyszczególniono przeciwwskazania do stosowania produktu Betaferon[®]:

- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi;
- Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby [29].

3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [29]

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

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

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

Badania laboratoryjne

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

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zespół nerczycowy

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

Zaburzenia serca

Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub

zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon®.

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

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

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy - TMA)

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogenność

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

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach.

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

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

Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej.

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

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

Ciąża

Duża liczba danych z rejestrów oraz zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu (ponad 1000 wyników ciąży) wskazuje na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych w związku z ekspozycją na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane były gromadzone w okresie, gdy stosowanie interferonu beta było przeciwwskazane w ciąży i leczenie prawdopodobnie przerywano po stwierdzeniu/potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Dane z badań na zwierzętach wskazują na możliwe zwiększone ryzyko samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży poddanych ekspozycji interferonu beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego ryzyka.

Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Betaferon w ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane dotyczące przenikania interferonu beta-1b do mleka ludzkiego oraz właściwości chemiczno/fizjologiczne interferonu beta wskazują, że ilości interferonu beta-1b wydzielanego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy spodziewać się szkodliwego wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Betaferon® może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności.

3.1.6. Interakcje

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nieznany jest również wpływ na metabolizm innych leków produktu Betaferon®, podawanego co drugi dzień w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. Kortykosteroidy lub ACTH podawane do 28 dni w okresach rzutów choroby były dobrze tolerowane przez pacjentów przyjmujących Betaferon®. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon® jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH.

Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon® z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi [29].

3.1.7. Przedawkowanie

Dożylne podawanie interferonu beta-1b w indywidualnych dawkach do 5 500 mikrogramów (176 milionów j.m.) 3 razy w tygodniu nie powodowało ciężkich działań niepożądanych, upośledzających czynności życiowe dorosłych pacjentów z chorobami nowotworowymi [29].

3.1.8. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [29]

Rekonstytucja

Aby przygotować gotowy do wstrzyknięcia roztwór liofilizatu interferonu beta-1b, należy, używając dostarczonej ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem i igły, wprowadzić 1,2 ml rozpuszczalnika (roztwór chlorku sodu o stężeniu 5,4 mg/ml (0,54% m/v)) do fiolki z produktem Betaferon®. Proszek należy całkowicie rozpuścić, nie wstrząsając fiolki. Po przygotowaniu roztworu należy pobrać 1,0 ml roztworu z fiolki do strzykawki w celu podania 250 mikrogramów produktu Betaferon®.

Kontrola przed użyciem

Przed użyciem należy obejrzyć przygotowany roztwór. Powinien być przezroczysty lub jasnożółty, słabo opalizujący do opalizującego. Roztwór należy zniszczyć, jeżeli zawiera jakiegokolwiek cząstki lub zmienił zabarwienie.

Usuwanie produktu

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

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Tabela 10. Polskie oraz zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie					
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [112]	Polska/ 2015	Betaferon*	Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie-postępującej z rzutami	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Analiza skuteczności klinicznej wskazuje na porównywalne (interferon beta-1b vs interferon beta-1a, porównanie pośrednie) lub być może gorsze (interferon beta-1b vs mitoksantron, zestawienie wartości) wyniki terapii w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast badania porównujące interferon beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) prezentują rozbieżne wyniki i sugerują brak wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Istotnym ograniczeniem wiarygodności analizy jest brak spójności pomiędzy populacją badaną a populacją zdefiniowaną kryteriami proponowanego programu lekowego. Analiza ekonomiczna w wariancie z RSS wykazała opłacalność terapii w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, jednakże z uwagi na ograniczenia wiarygodności dotyczące przyjętego sposobu modelowania wyniki pozostają niepewne. Porównanie kosztu wnioskowanego leku z mitoksantronem wskazuje, że terapia lekiem Betaferon jest droższa od terapii komparatorem. Z uwagi na niepewność oszacowań populacji docelowej dla wnioskowanego leku w analizie wpływu na budżet, nie jest możliwe oszacowanie prawdopodobnych kosztów płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją leku Betaferon, natomiast instrument podziału ryzyka nie ogranicza wydatków płatnika w istotny sposób.
					Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [97]

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [111]	Polska/ 2014	Betaferon*	W ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”***	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego. Skuteczność długoterminowej terapii ocenianym lekiem w okresie kilkunastoletnim została wykazana w obserwacyjnych badaniach klinicznych. Wyniki dostępnych publikacji wskazują, że długoterminowa terapia interferonem beta-1b w stwardnieniu rozsianym opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, może zmniejszać średnią częstość rzutów choroby oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.
Rekomendacje zagraniczne					
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> [91]	Wielka Brytania/ 2018	Betaferon*	Leczenie stwardnienia rozsianego	Negatywna	Terapia z udziałem leku Betaferon jest nieefektywna kosztowo.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> [48]	Francja/ 2014	Betaferon*	Ogółem dla pacjentów z MS (wszystkie wskazania) Leczenie pacjentów z pojedynczym incydem demielinizacji, z czynnym procesem zapalnym, w przypadku którego uzasadnione jest leczenie dożylnymi kortykosteroidami, gdy wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów istnieje wysokie ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego	Pozytywna	Reevaluacja decyzji z 2010 roku. Podczas wydawania rekomendacji dla leku Betaferon, brano pod uwagę jego skuteczność oraz analizę bezpieczeństwa.
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> [123]	Szkocja/ 2007	Betaferon*		Negatywna	Pomimo, iż interferon beta-1b wydłuża czas do rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego o ponad 2 lat, długoterminowy wpływ na proces chorobowy pozostaje nieznany.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [98]	Australia/ 2007	Betaferon®	Stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej	Negatywna	Rekomendacja negatywna została wydana na podstawie braku wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej leku oraz zbyt dużych kosztów związanych z jego stosowaniem.

* Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015; brak rekomendacji Prezesa AOTMIT; podstawa prawna zlecenia: art. 40 ust. 1 ust. ref. ** leczenie interferonem beta-1b w ramach programu lekowego obejmuje osoby chore na MS, spełniające następujące kryteria: 1) wiek od 12 roku życia; 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontrastie; 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

Odnaleziono jedną pozytywną i dwie negatywne rekomendacje dla produktu Betaferon® stosowanego we wskazaniu: SPMS. Pozytywna rekomendacja została wydana we Francji (HAS) w 2014 roku [48], natomiast negatywne - w Australii (PBAC) w 2007 roku [98] i w Polsce (AOTMIT) w 2015 roku [112].

4. KOMPARATORY

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [137, 119], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [145].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [145]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [137, 119]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy także wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.

Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b [29]. Wskazanie rejestracyjne dla leku Betaferon® obejmuje: „*Leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami*” [6].

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji rozpatrywano leki rekomendowane przez obowiązujące wytyczne polskie i zagraniczne, leki najczęściej stosowane w praktyce klinicznej w Polsce oraz wskazane

W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie rejestracyjne.

Analizowana populacja docelowa stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS (), dla której dostępność aktywnego, a jednocześnie skutecznego leczenia jest ograniczona, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie chorych. Analizując istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, stwierdza się brak refundowanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu, które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b. Z uwagi na powyższe, pacjenci zdefiniowani jako populacja docelowa, otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (BSC),

Uzasadnienie wyboru komparatora

Wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z aktywną (przebiegającą z rzutami), wtórnie postępującą postacią SPMS polskie i (lub) zagraniczne wytyczne wymieniają: interferon beta-1b, interferon beta-1a s.c. oraz mitoksantron.

Mając powyższe na uwadze jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji (interferon beta-1b) rozważano zatem: **interferon beta-1a, mitoksantron, azatioprynę oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo.**

Interferon beta-1a jest rekomendowany przez wytyczne PTN 2016 oraz ECTRIMS/EAN 2018 do leczenia pacjentów z SPMS (poziom słaby). Interferon beta-1a (Rebif) jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami [94]. Interwencja ta, jako jedyna z grupy potencjalnych komparatorów (poza placebo) charakteryzuje się tą samą drogą podania, co interferon beta-1b (podawana podskórnie). Nie stanowi jednak komparatora dla wnioskowanej interwencji z uwagi na brak finansowania w rozpatrywanej populacji. Dodatkowo, na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety, nie jest on adekwatnym komparatorem z uwagi na fakt, iż lek ten jest stosowany przez niewielką liczbę chorych (5 – 10%), głównie z powodu błędnego rozpoznania postaci MS lub nierozpoznania SPMS.

Mitoksantron jest rekomendowany w leczeniu SPMS przez wytyczne polskie PTN 2016 (Losy 2016) oraz wytyczne ECTRIMS/EAN 2018 (poziom słaby). Należy jednak podkreślić, że niekorzystny profil bezpieczeństwa mitoksantronu ogranicza możliwości jego stosowania w praktyce klinicznej [135], co potwierdzają doniesienia naukowe oraz [REDACTED]

- Dane postmarketingowe wskazują na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, tj.: dysfunkcja skurczowa (12%), zastoinowa niewydolność serca (0,4%), białaczka (0,8%) po leczeniu mitoksantronem [77];
- W komentarzu do AWA dla ocenianej interwencji rozpatrywanej w 2015 r. prof. dr hab. M. Losy wskazuje, że: *„Stosowanie mitoksantronu jest mocno ograniczone z uwagi na jego toksyczność i udowodnione możliwe poważne objawy uboczne takie jak kardiotoxyczność (zmniejszeni frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz zwiększenie ryzyka zastoinowej niewydolności serca), a także ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego. W praktyce klinicznej należy stosować lek o udowodnionej skuteczności i możliwie najmniejszych objawach ubocznych. Interferon beta 1b charakteryzuje się w mojej opinii lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z mitoksantronem, stąd powinien być stosowany w pierwszej kolejności, a następnie przy ewentualnym braku efektów zastępowany mitoksantronem”* [60];
- Natomiast dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska podnosi, że w świetle danych z ChPL dotyczących bezpieczeństwa *„można wyciągnąć wnioski, że mitoksantron nie może być in extenso stosowany w immunoterapii wtórnie postępującego SM. (...)”* [60].

Należy w tym miejscu podkreślić fakt, iż EMA w swoim raporcie oceniającym produkt leczniczy Novantrone® (mitoksantron) z 2016 r. [94] wskazuje na brak zasadności stosowania mitoksantronu u pacjentów z SPMS. EMA zaleciła tym samym zmianę wskazania rejestracyjnego mitoksantronu na: *„leczenie pacjentów z wysoce aktywną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, dla których nie jest dostępne leczenie alternatywne”*. Aktualne wskazanie rejestracyjne mitoksantronu nie obejmuje zatem pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [31]. Ponadto, mitoksantron nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe argumenty, zasadne jest wykluczenie mitoksantronu z grona komparatorów dla ocenianej interwencji.

Azatiopryna została wymieniona w wytycznych AAN 2018 jako opcja leczenia pacjentów z nawrotowymi postaciami MS, w przypadku braku dostępności do DMT (poziom C). Azatiopryna nie jest zarejestrowana w leczeniu stwardnienia rozsianego [30]. Nie jest także finansowana ze środków publicznych w Polsce

w rozpatrywanym wskazaniu. Pomimo, iż jest refundowana w chorobach autoimmunizacyjnych, nie jest rekomendowana przez czołowych w dziedzinie neurologii ekspertów klinicznych w leczeniu SPMS w czynnym stadium choroby przebiegającej z rzutami.

W analizowanej populacji docelowej, która stanowi ściśle wyselekcjonowaną populację spośród pacjentów z SPMS z reguły nie stosuje się żadnego leczenia poza **najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC)**, które obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego Betaferon, właściwym komparatorem w populacji docelowej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo.

Szczegółowe argumenty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem

Wskazanie	Uzasadnienie
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo (PL)	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej (<i>best supportive care</i>); • Identyczna droga podania (iniekcje podskórne); • Jedyna opcja dla interferonu beta-1b; • Możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT [145]. Kryteria formalno-prawne [137, 119] również zostały spełnione. Opis najlepszego leczenia wspomagającego przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

4.2. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Brak możliwości aktywnego leczenia populacji docelowej pacjentów z SPMS skutkuje stosowaniem tzw. *best supportive care*, które obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

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

Standardy postępowania wg PTN z 2016 r. obejmują leczenie spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii. W leczeniu spastyczności i zależnych od niej objawów u pacjentów z MS stosowany jest m.in. preparat zawierający kanabinoidy. Jest to jedyny preparat o działaniu nieobniżającym napięcia mięśniowego [10].

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

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [119] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Opcje terapeutyczne stosowane w ramach BSC są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- **Prednizon** – w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań [96];
- **Metyloprednizolon** – w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań [96];
- **Plazmafereza lecznicza** – w ramach leczenia szpitalnego – świadczenia wysokospecjalistyczne (katalog świadczeń do sumowania) [147];
- **Leczenie immunoglobulinami** – w ramach leczenia szpitalnego – świadczenia wysokospecjalistyczne (katalog świadczeń do sumowania) [147].

Szczegółowe informacje dotyczące poziomu finansowania potencjalnych opcji alternatywnych zostały przedstawione w załączniku 9.2 na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. [96].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [145] zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie CPMP/EWP/561/98 Rev. 1 ocena skuteczności terapii MS powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:

- **progresją choroby** (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), zapobieganie progresji choroby, punkty w skali EDSS);
- **rzutami choroby** (ARR);
- **obrazowaniem rezonansem magnetycznym** (tj. objętość lub powierzchnia zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI);
- **oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej** (ang. *compliance*, *adherence*);
- **jakością życia związaną ze zdrowiem** (HR-QoL- *health-related quality of life*) ocena za pomocą wiarygodnych i zatwierdzonych skal;
- **bezpieczeństwem** (zdarzenia niepożądane (AEs), rezygnacje pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs), zgony) [46].

Zgodnie z wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (*pivotal studies*). Zmiany w obrazie MRI mogą być stosowane jedynie w badaniach wstępnych, jako pierwsze wskaźniki skuteczności klinicznej produktów leczniczych[46]. Pomiary, uzyskane w obrazie MRI nie powinny być jedynymi wynikami w ocenie skuteczności klinicznej interferonu beta-1b w badaniach III fazy u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [46, 130].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Skuteczność:

- progresja niepełnosprawności: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, czas do wystąpienia EDSS ≥ 7 (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa: ARR, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (ocena wg. *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)*),

Bezpieczeństwo:

- utrata pacjentów z badania/leczenia przez pacjentów, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, ocena stanu psychicznego pacjenta (skala depresji Becka (ang. *Beck Depression Index*, BDI), MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), parametry laboratoryjne i życiowe.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji wynoszącym minimalnie 12 miesięcy do 2-3 lat. W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniano wyniki dodatkowych badań (niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do analizy głównej – przeglądu systematycznego), obejmujących ocenę bezpieczeństwa w okresie obserwacji od 9 miesięcy do 7 lat. Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [46].

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [145], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie faz przedłużonych badań RCT (badania typu *extension*) oraz badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD) oceniających efektywność praktyczną ocenianej interwencji - Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- Dane z charakterystyki produktu leczniczego Betaferon®;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, opublikowane przez EMA, FDA, Centrum Monitorujące Upsali (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*, WHO-UMC) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL);
- Dane pochodzące z dodatkowych badań (np. bez randomizacji) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa analizowanej terapii.

7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) podawanego w postaci iniekcji podskórnej względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (BSC/PL) w populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami, postacią stwardnienia rozsianego (

Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: „*Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)*” [załącznik 9.1].

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również analiza efektywności praktycznej na podstawie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD) oraz dodatkowa poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) z rzutami w ramach wnioskowanego nowego programu lekowego „*Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)*”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Betaferon® względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (BSC) wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) w ramach wnioskowanego nowego programu lekowego „*Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)*”.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Betaferon®.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego Betaferon® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 4-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Betaferon® „*Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)*”. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym Betaferon® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego.

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

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Betaferon® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegającą z rzutami*, [REDACTED]
Interwencja	Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 µg/ml) podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień. Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL [29].
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające / Placebo (BSC/PL)
Wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), ○ potwierdzona progresja niepełnosprawności, ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7); ○ progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; ○ punkty w skali EDSS; ▪ Aktywność rzutowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ ARR - roczny wskaźnik rzutów, ○ czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ○ umiarkowane lub ciężkie rzuty, ○ nie wystąpienie rzutu; ▪ Zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie/zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, ○ nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem; ▪ Odpowiedź na leczenie; ▪ Jakość życia (SIP, MSQLI). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata pacjentów z badania / leczenia, ▪ Zgony, ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ Zdarzenia niepożądane, ▪ Ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS); ▪ Parametry laboratoryjne i życiowe.
Typ badań	<u>Analiza główna:</u> badania randomizowane RCT**; <u>Przegląd badań wtórnych:</u> opublikowane przeglądy systematyczne.
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^^ Publikacja w języku polskim lub angielskim.

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego;
EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go; MSFC – złożona skala oceny czynności/sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*); ARR – roczny wskaźnik rzutów;

MRI – obrazowanie magnetycznym rezonansem; BDI – skala depresji Becka; MADRS – skala depresji *Montgomery Asberg*; SIP (ang. *Sickness Impact Profile*); MSQLI (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*); RCT – badanie z randomizacją i grupą kontrolną;

^ W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana tj. populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez);

** W ramach uzupełnienia danych dotyczących włączonych badań RCT dla populacji docelowej włączano również analizy *post-hoc*;

^^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Ponadto, brano pod uwagę możliwość uzupełnienia wyników analizy na podstawie nieopublikowanych danych nadesłanych przez firmę zlecającą;

	[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce

Poniżej ze zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. [96].

Tabela 13. Informacje dotyczące alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce: programy lekowe oraz prednizon oraz metyloprednizon [96]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Program lekowy B-29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”								
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	1160.0, Alemtuzumab	32270,40	33883,92	33883,92	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1145.0, Fumaran dimetylu	1216,08	1276,88	638,87	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452	1145.0, Fumaran dimetylu	4867,56	5110,94	5110,94	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist. po 7 amp.-strz. po 1 ml)	05909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780,00	3969,00	2863,35	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz. po 1 ml	05909991216382	1061.0, Glatirameri acetat	3510,00	3685,50	2454,30	bezpłatny
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	05909991282882	1061.0, Glatirameri acetat	2727,00	2863,35	2863,35	bezpłatny
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz. po 1 ml	05909991353926	1061.0, Glatirameri acetat	2430,00	2551,50	2454,30	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	05909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	bezpłatny

Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej: prednizon, metyloprednisolon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpatrzności	Wysokość dopłaty świadczeniobory
Metyloprednisolonum	Depo-Medrol, zawieszina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fioł.po 1 ml	05909990154814	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,39
Metyloprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,40	34,02	42,81	42,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,38
Metyloprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,48	6,80	9,23	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,40
Metyloprednisolonum	Mepron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fioł. + 1 amp.	05909990939220	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	52,57	55,20	65,22	65,22	Zaostrożenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	3,20
Metyloprednisolonum	Mepron, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	21,54	22,62	28,98	28,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83

Methylprednisolonum	Mepredn, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,40	5,67	8,10	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,27
Methylprednisolonum	Mepredn, tabl., 8 mg	30 szt.	05909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	05909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,38
Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236817	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednisolon	84,49	88,71	98,73	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	ryczałt	36,71

Methylprednisolonum	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	05909990236718	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metylprednisolon	35,05	36,80	43,44	32,61	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozlanego	ryczałt	14,03
Prednisolum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,32
Prednisolum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,70
Prednisolum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,54
Prednisolum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33
Prednisolum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,37

10. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia. Raport nr: OT.4320.15.2018.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/165/RPT/164_OT.4320.15.2018_fingolimod_SM_dzieci_2018.08.16_BIP.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferonum beta-1b). Analiza weryfikacyjna. Nr. AOTIT-OT-4351-38/2015.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/AWA/112_AW_OT_4351_38_Betaferon_SPMS_2015.10.16.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina). Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4331.17.2018.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
 4. Alonso A., Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-135.
 5. Analiza problemu decyzyjnego do zlecenia 171/2018;
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AW/171_AW_1_OT.4331.36.2018_Ocrevus_\[ocrelizumabum\]_PPMS_G35_APD_21.12.2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AW/171_AW_1_OT.4331.36.2018_Ocrevus_[ocrelizumabum]_PPMS_G35_APD_21.12.2018.pdf) [data dostępu: 21.01.2020 r.].
 6. Analiza wpływu na budżet, *Interferon beta-1a I.M. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego*, HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2014
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AW/45_AW_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_BIA_2014.04.24.pdf [data dostępu 20.01.2020].
 7. Analiza wpływu na budżet, *Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego*, HealthQuest, Warszawa 2014
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/AW/82_AW_OT_4351_15_BETAFERON_SM_powyzej_60_mies_BIA.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
- [REDAKTOWANE]
9. Barkhof F. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain*. 2001; 124: 1396-1402.
 10. Bartosik-Psujek H, Malec-Milewska M, Berkowicz T, Jędrzejewski B, Radziszewski P, Selmaj K. Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsianym. Zalecenia ekspertów. *ER Medical* 2013:1-19.
 11. Bartosik-Psujek H. Leczenie objawowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; tom 4, supl. A.
 12. Bartosik-Psujek. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Via Medica* 8(2):76–83
 13. Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane a stopień niesprawności ruchowej – doniesienie wstępne. *Med Og Nauk Zdr.* 2015; 21(4):402-407. doi:10.5604/20834543.1186914.
 14. Belniak E, Bartosik-Psujek H. Stwardnienie rozsiane. Trudne pytania i trudne odpowiedzi. *I-Medica* 2010; 7-50.
 15. Bilińska M, Zaburzenia odporności komórkowej u chorych na stwardnienie rozsiane. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008; 4; : 20-25.
 16. Bonek R., Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualn Neurol* 2009; 9(2): 116-125.
 17. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. Polish registry of multiple sclerosis patients – current status, perspectives and problems. *Aktualności Neurologiczne* 2015, 15(2):68–73.
 18. Broła W, Kasprzyk M, Fudala M, Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2): 41–47.
 19. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jan - Feb;51(1):82-85.

20. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 2017, 17(1):5–14.
21. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol* 2016, 16(1):134.
22. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 26;10:1647-56.
23. Broła W, Sobolewski P, Żak M, Flaga S, Fudala M, Siutka D, Kapica K, Chorąży M, Kułakowska A, Perenc A, Bartosik-Psujek H, Psujek M, Głabiński A, Pawełczyk M, Gacek S, Potemkowski A. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:33-38.
24. Broła W. Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym. Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego, a rozwiązania systemowe - ocena dostępności w Polsce. Warszawa, 26 kwietnia 2016. <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf> [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
25. Cantisani T.A., Celani M. G., Hankey G. J. et al. Secondary progressive multiple sclerosis: a shared therapeutic decision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(4): 365.
26. Chacińska W, Brzostowska M, Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Jędrzejczak WW, Snarski E. „Cure” for multiple sclerosis (MS) - Evolving views of therapy goals in patients on different stages of the disease: A pilot study in a cohort of Polish MS patients. *Brain and Behavior* 2017, 7(6): e00701.
27. Charakterystyka produktu leczniczego Extavia. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/extavia> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
29. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon (250 µg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
30. Charakterystyka produktu leczniczego Imuran. URPL.. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=3048-c> [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
31. Charakterystyka produktu leczniczego Mitoksantron. Accord. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33696-c> [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron. Ebewe <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28828> [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
33. Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; 19(11): 1428-1436.
34. Cross A.H., Cross K.A. and Piccio L. Update on multiple sclerosis, its diagnosis and treatments. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(7): 1203-1210.
35. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2011; 78: 161-175.
36. Dymecka J, Bidzan M. Biomedical Variables and Adaptation to Disease and Health-Related Quality of Life in Polish Patients with MS. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 28;15(12).
37. Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa, 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
38. EMA, Betaferon, procedural steps taken and scientific information after the authorization http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000081/WC500053226.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
39. EMEA 2006, Scientific Discussion, Betaferon, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000081/WC500053224.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
40. Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Leon A, Luque G, Hervas M, Fernandez V, Capdevila A, de Ramon E. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002; 249: 1058-1062.

41. Fitzner D., Simons M. Chronic progressive Multiple Sclerosis – pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 305-315.
42. Garczyński W, Lubkowska A. Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od formy klinicznej choroby. *Family Medicine & Primary Care Review* 2015, 17(1):11–14
43. Giovannoni G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004; 18(10): 653-669.
44. Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2019). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2019,6,26.html>, [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
45. Goldman M.D. New development In the treatment and management of multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Medicine*. 2014; 17(20): 26-30.
46. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1
47. Guzik A., Kwolek A., Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie, *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*, 2015, 1: 55-62
48. HAS Commission de la Transparence 7 mai 2014. Betaferon 250 microgrammes/ml. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742487/fr/betaferon [ostatni dostęp 21.01.2020 r.].
49. Hawker K. Progressive multiple sclerosis: characteristics and management. *Neurol Clin*. 2011; 29: 423-434.
50. <http://connection.ebscohost.com/c/articles/11681036/betaseron-approved-secondary-progressive-ms> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
51. http://www.pharmatimes.com/news/betaferon_gets_australian_ok_for_early_ms_995641 [data ostatniego dostępu: 21.01.2020]
52. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103471s5193lbl.pdf [data ostatniego dostępu: 21.01.2020]
53. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon> [ostatni dostęp: 21.01.2020].
54. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-eu-approval-mayzent-siponimod-adult-patients-secondary-progressive-multiple-sclerosis-spms-active-disease> [data dostępu: 20.01.2020]
55. Humańska MA, Śnieg P, Rezmerska L, Haor B, Głowacka M, Felsmann M, Ponczek D, Kurowska K, Pluta A, Czarnecki D. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013; 2(5): 188-194.
56. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013.
57. Jacques F, Gaboury I, Christie S, Grand'Maison F. Combination Therapy of Interferon Beta-1b and Tacrolimus: A Pilot Safety Study. *Multiple Sclerosis International* 2012; 2012, Article ID 935921, 6 pages.
58. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferin beta-1b using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 296-301.
59. Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kulakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Apr;21:51-55.
60. Komentarz do uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4133-112-2015-zlc> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
61. Koziańska D, Król J, Nocoń D, Kubaszewski P, Rzepa T, Nowacki P. Prevalence and factors leading to unemployment in MS (multiple sclerosis) patients undergoing immunomodulatory treatment in Poland. *PLoS One*. 2018 Apr 10;13(4):e0194117.
62. Kułakowska A., Bartosik-Psujek H., Hożejowski R. et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis In Poland – a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5): 443-452.
63. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
64. Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne w rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozsianym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2010, 2:213-220.
65. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1, Art No.:CD005181.

66. Labuz-Roszak B, Kubicka-Bączyk K, Pierzchała K, Machowska-Majchrzak A, Skrzypek M. Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2012 Jul-Aug;46(4):309-17.
67. Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G., *Epidemiology of multiple sclerosis, Revue Neurologique* 2016, 172 (1): 3-16
68. Loleit V, Biberacher V, Hemmer B. Current and Future Therapies Targeting the Immune System in Multiple Sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2014; 15:000-000.
69. Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
70. Lorencowicz R., Jasik J., Siek A., Przychodzka E., Celej-Szuster J., Turowski K. Wpływ wybranych czynników na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane. http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/lorencowicz_r5p.pdf [data dostępu: 20.01.2020]
71. Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A., Kurowska K., Maciejek Z., Mirowska-Guzel D., Potemkowski A., Ryglewicz D., Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2016, tom 12, nr 2.
72. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.
73. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-17.
74. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosąka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatria Polska*, 2013, tom XLVII, numer 3, str. 433– 442.
75. Łabuz-Roszak B, Niewiadomska E, Kubicka-Bączyk K, Skrzypek M, Tyrpień-Golder K, Majewska A, Matejczyk A, Dobrakowski P, Pierzchała K. Prevalence of pain in patients with multiple sclerosis and its association with anxiety, depressive symptoms and quality of life. *Psychiatr Pol.* 2019 Apr 30;53(2):475-486.
76. Łobińska A. Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004, 38, 5, s. 361-366
77. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;5:CD002127
78. Marzena J. Fabis-Pedrini, William M. Carroll, Allan G. Kermode. Efficacy and Safety of Mitoxantrone Use in Aggressive Multiple Sclerosis (P3.414). https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P3.414.abstract [ostatni dostęp: 21.01.2020]
79. McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50, 121-127.
80. Medycyna praktyczna – indeks leków, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=968> [ostatni dostęp: 21.01.2020].
81. Ministerstwo Zdrowia, *Narodowy program leczenia chorych ze stwardnieniem rozszianym na lata 2006 – 2008.* http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf [ostatni dostęp 21.01.2020].
82. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Mach A, Członkowski A, Członkowska A. Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF-α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J Neuroimmunol.* 2011 Jul;236(1-2):87-92.
83. Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci.* 2014 Mar;59(1):34-8.
84. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51-58.
85. Montalban X., Tintore M., Swanton J., et al.: MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010, 74, 427-434.
86. Montalbana X., Gold R., Thompson A.J. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2018, 25: 215–237.
87. MS Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition 2014, http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color [ostatni dostęp: 21.01.2020]
88. Multiple Sclerosis Society. Diagnostyka – wstęp do stwardnienia rozsianego (SM). Sierpień 2008.

89. National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS/Diagnosing-Secondary-Progressive-MS> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
 90. NEDA (no evidence of disease activity). <https://www.mstrust.org.uk/a-z/neda-no-evidence-disease-activity> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
 91. NICE 2018. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Technology appraisal guidance Published: 27 June 2018
 92. NICE 2019. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
 93. NIHR Horizon Scanning Centre, Daclizumab High Yield Process for relapsing forms of multiple sclerosis – first or second line, 2014
 94. Novantrone and associated names (INN: mitoxantrone). Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/427120/2016
- [REDACTED]
96. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2020 r.
 97. Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
 98. PBAC. Public Summary Document. Interferon beta-1b. March 2007. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Interferon_beta.pdf [ostatni dostęp: 21.01.2020].
 99. Pierzcha K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int J Neurosci*. 2015 May;125(5):344-51.
 100. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2013 Aug;34(8):1291-6.
 101. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
 102. Polman CH, Reingold SC, Eden G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria”. *Ann. Neurol*. 2005; 58: 840–846.
 103. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego Oddział Dolnośląski, <https://oddzialy.ptsr.org.pl/wroclaw> [ostatni dostęp: 21.01.2020 r.]
 104. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego: https://www.ptsr.org.pl/historia_bip,107.asp?old_id=58 http://www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozsiane_sm_w_liczbach,107.asp [ostatni dostęp: 21.01.2020 r.]
 105. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A, 64-66
 106. Potemkowski A., Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego, *Przegląd epidemiologiczny* 2001, 55, s. 331-341
 107. Potemkowski A., Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna, *Aktualności Neurologiczne* 9 (2), 2009, s. 91-97
 108. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> [ostatni dostęp: 21.01.2020].
 109. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
 110. Rae-Grant A., Day G. S., Marrie R. A. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90: 777-788.

111. Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 roku Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego :leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
112. Rekomendacja nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
113. Rewizja kryteriów McDonalda rozpoznania stwardnienia rozsianego. Serwis Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. 28/02/2018
https://neuroedu.pl/lekarze/aktualnosci/rewizja_kryteriow_mcdonalda_rozpoznania_stwardnienia_rozsianego
 [ostatni dostęp: 21.01.2020 r.]
114. Rich SJ, Coleman IC, Cook R, Hum DS, Johnson B, Maves T, Mazanec WJ, Miller JR, Proveaux WJ, Rossman HS, Stuart WH. Stepped-Care Approach to Treating MS: A Managed Care Treatment Algorithm. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10(3) (suppl S-b): S26-S32.
115. Rio J., Tintore M., Nos C. et al. Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007; 254: 849-853.
116. Rommer PS, Stuve O. Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Prophylactic Treatment – Past, Present, and Future Aspects. *Current Treatment Options in Neurology* 2013; 15: 241-258.
117. Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93 (4): 627-631.
118. Rosiak K, Zagożdżon P. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Psychiatr Pol.* 2017 Oct 29;51(5):923-935.
119. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
120. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Rzepińska M. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego w ciągu pierwszych pięciu lat choroby w regionie kujawsko-pomorskim. *Aktualności Neurologiczne* 2016;16(1):9–14.
121. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z, Newton JL, Zalewski P. Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 31;55(6).
122. Scolding N, et al. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical Neurology*, 2015; 0:1–7.
<https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/4/273.full.pdf> [ostatni dostęp: 21.01.2020]
123. Scottish Medicines Consortium. Interferon beta-1b 250microgram/ml for solution for injection (Betaferon®). No. (345/07). 12 January 2007
124. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):130–142.
125. Selmaj K. Epidemiologia Stwardnienie rozsiane Selmaj K. Terrmedia Wydawnictwo Medyczne Poznań 2006; 10-16.
126. Selmaj K., Stwardnienie rozsiane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby, *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, nr 3, s.99-105
127. Siger M. Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008; 4, supl. A: 68-69.
128. Simka M, Latacz P, Ludyga T, Kazibudzki M, Swierad M, Janas P, Piegza J. Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients. *Funct Neurol.* 2011 Oct-Dec;26(4):197-203.
129. Snarska K, Karwowska M, Kapica-Topczewska K, Drozdowski W, Bachórzewska-Gajewska H. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Nursing Problems / Problemy Pielęgniarstwa.* 2016; 23(3):349-356. doi:10.5603/PP.2015.0057.
130. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M, for the European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with INF β-1b. *Neurology* 2003; 60: 1462-1466.
131. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011
http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf [data dostępu: 21.01.2020 r.).

132. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63: 1788-1795.
133. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, i in. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17(2):162–173
134. Tilbery CP, Mendes MF, Santos de Oliveira BE, Thomaz RB, Kelian GR. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(1): 51-54.
135. Tremblay M. Emerging Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Practical neurology*. February 2019
136. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, De Robertis F, Fuiani A, Di Monte E, Livrea P. The INFB treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol Sci*. 2005; 26: S179-S182.
137. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
138. Wattjes M., Rovira A., Miller D. i in., MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients, *Nat Rev Neurol* 2015, 11: 597-606
139. Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J, Hemmer B, Stuve O. Current Treatment Strategies for Multiple Sclerosis – Efficacy versus Neurological Adverse Effects. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18, 1-11.
140. Wencel – Warot A. Występowanie przeciwciał wiążących interferony beta u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych immunomodulacyjnie. Praca na stopień doktora nauk medycznych z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań. 2011.
141. Wilski M, Tasiemski T. Health-related quality of life in multiple sclerosis: role of cognitive appraisals of self, illness and treatment. *Qual Life Res*. 2016 Jul;25(7):1761-70.
142. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(2): 225-240.
143. Wniosek o objęcie refundacją leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.18.2019. AOTMiT
144. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: “Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.31.2018. Październik 2018 r.
145. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Warszawa, sierpień 2016.
146. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Róg T, Pniewski J, Dorobek M, Styczyńska M, Szczudlik A. Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurol Neurochir Pol*. 2013 Jan-Feb;47(1):49-52.
147. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Załącznik 1c – katalog świadczeń do sumowania.
148. Zawada M. Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozsianym (SM). *Postepy Hig Med Dosw*, 2012; 66: 758-770.
149. Zintzaras E., Doxani C. Mprotsis T. et al. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2012; 34(4): 857-869.
150. Ziółkiewicz J., Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. *Neuroskop*2011, nr 13, 112-119.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [63]	19
Tabela 2. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji: chorobowość według danych epidemiologicznych z przeglądu literatury	21
Tabela 3. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji: chorobowość według danych NFZ	22
Tabela 4. Rozpowszechnienie postaci stwardnienia rozsianego w polskiej populacji według danych epidemiologicznych z przeglądu literatury	24
Tabela 5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 r. przez Fundację Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia [37]	27
Tabela 6. Wartości użyteczności zgodnie z pracą <i>Selmaj 2017</i> [124]	28
Tabela 7. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, ze szczególnym uwzględnieniem postaci SPMS	33
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne [29]	37
Tabela 9. Schemat zwiększania dawki* [29]	39
Tabela 10. Polskie oraz zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych	45
Tabela 11. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem	50
Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	57
Tabela 13. Informacje dotyczące alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce: programy lekowe oraz prednizon oraz metyloprednizon [96]	63

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby [72, 5].....	12
Rysunek 2. Klasyfikacja postaci MS (z publikacji <i>Goldman 2014</i> [45])	13
Rysunek 3. Zmiany wyników pomiarów klinicznych i wyników MRI w trakcie progresji MS (<i>Goldman 2014</i> [45]).....	18