

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



OKRELIZUMAB (OCREVUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 grudnia 2020 roku

W dniu 17 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.20.2021.MPK.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analiz	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja	11
2.2. Klasyfikacja	11
2.3. Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.3.1. Świat i Europa	14
2.3.2. Polska	15
2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	17
2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne	20
2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby i rokowanie	23
2.6.1. Objawy choroby	23
2.6.2. Przebieg naturalny choroby i rokowanie	24
2.7. Metody leczenia	28
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	30
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	36
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	39
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	39
4.2. Rekomendacje finansowe	41
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	43
5.1. Program lekowy	43
.....	
.....	
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	46
6.1. Populacja docelowa	46
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparatory	46
6.4. Punkty końcowe	48
6.5. Metodologia	49

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	50
7.1. Okrelizumab	50
7.2. Interferon beta-1a podawany podskórnie	52
7.3. Interferon beta-1a podawany domięśniowo	55
7.4. Interferon beta-1b	58
7.5. Peginterferon beta-1a	60
7.6. Fumaran dimetylu	62
7.7. Octan glatirameru	64
7.8. Teryflunomid	67
8. BIBLIOGRAFIA	70
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	77
ANEKS A. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE	79
A.1. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok	79

Indeks skrótów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Twice a day</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMF	Fumaran dimetylu
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EOD	Co drugi dzień (<i>Every other day</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GA	Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN	Interferon
IFNB	Interferon-beta

IM	Podanie domięśniowe (<i>Intramuscular</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSIF	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego (<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>)
MSFC	Złożona skala sprawności (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
NEDA	Braku oznak aktywności choroby (<i>No Evidence of Disease Activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OKR	Okrelizumab
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
Peg-IFNβ-1a	Pegylowany interferon
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)
QW	Raz w tygodniu (<i>Once weekly</i>)
Q2W	Co dwa tygodnie (<i>Once every two weeks</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)

SC	Podanie podskórne (<i>Subcutaneous</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
TERI	Teryflunomid
TIW	Trzy razy w tygodniu (<i>Three Times a week</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu RRMS (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego okrelizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania okrelizumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać okrelizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie okrelizumabu ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analiz

Stwardnienie rozsiane jest nieuleczalnym, przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego, występującym głównie u młodych dorosłych [1]. Choroba cechuje się rozszanym uszkodzeniem mózgu i rdzenia kręgowego, a jej podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Przebieg postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wiąże się z pojawianiem się rzutów choroby tj. wystąpieniem objawów neurologicznych obejmujących np. zaburzenia koordynacji ruchowej i niedowładny kończyn dolnych i/lub górnych, które trwają od kilku dni do kilku miesięcy. Częstość występowania rzutów choroby jest bardzo indywidualna i waha się od kilku w roku do jednego raz na kilka lat [1]. Po zakończeniu rzutu objawy ustępują częściowo lub całkowicie, jednak w wyniku przebytego zaostrzenia choroby stan ogólny chorego ulega pogorszeniu, ponieważ oprócz ryzyka pojawienia się deficytu neurologicznego po każdym rzucie, od początku SM występuje progresja niezależna od rzutów. Nieskutecznie i późno leczona choroba prowadzi do nieodwracalnej konwersji w postępującą postać choroby (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, *SPMS*). Przy niesprawności pacjenta określonej na 0–3 punktów w skali EDSS progresja choroby jest zależna od zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Po uzyskaniu ponad 3 punktów

w skali EDSS akumulacja niesprawności może postępować niezależnie od nasilenia zmian zapalnych w OUN [2]. W związku z tym bardzo ważne staje się możliwie jak najszybsze wdrożenie zindywidualizowanego, skutecznego leczenia, zmniejszającego częstość rzutów i zapobiegającego negatywnym konsekwencjom RRMS.

W celu kontroli aktywności schorzenia i spowolnienia jej progresji stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease-modifying therapy*). W 2018 roku EMA zarejestrowała w terapii RRMS przeciwciało monoklonalne – okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®) [3], który od 1 listopada 2019 roku jest w Polsce objęty refundacją u chorych z zaawansowaną chorobą po niepowodzeniu terapii I linii, tj. u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pełnym cyklem terapii interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem [4]. Okrelizumab nie jest jednak dostępny dla pacjentów z nieleczonym uprzednio RRMS oraz chorych uzyskujących niepełną odpowiedź na leczenie DMT refundowanymi w Polsce w ramach leczenia I linii, wymienionych powyżej. Niemniej jednak populacja pacjentów leczona w ramach terapii II linii stanowi grupę chorych o niezaspokojonych potrzebach w obszarze skuteczności, dawkowania oraz bezpieczeństwa leczenia DMT.

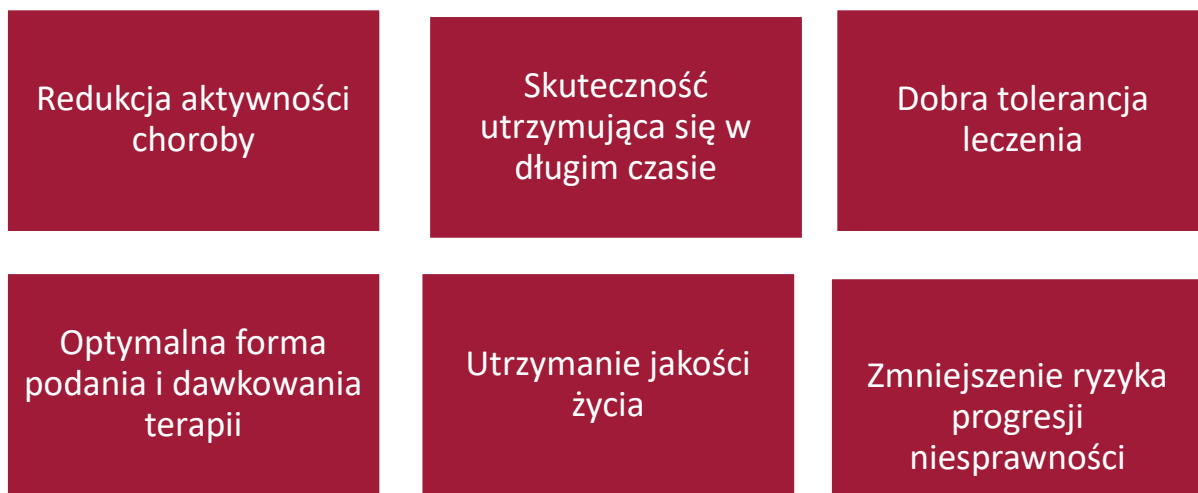
W opublikowanej w 2019 roku metaanalizie sieciowej McCool et al. wykazano, że skuteczność okrelizumabu przewyższa skuteczność leków DMT stosowanych w ramach I linii leczenia, w tym fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu beta-1a podawanego podskórnym i domięśniowo, interferonu beta-1b oraz teryflunomidu odnośnie do wpływu na zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni [5]. Co więcej, dostępne wyniki badań klinicznych OPERA potwierdzają ponadto wysoką skuteczność okrelizumabu utrzymującą się przez nawet 6 lat. Okrelizumab stosowany jest w postaci wlewu dożylnego podawanego co pół roku, co zmniejsza obciążenie pacjentów koniecznością otrzymywania częstych iniekcji (jak w przypadku preparatów zawierających interferon) oraz poprawia *compliance* zwłaszcza w porównaniu z lekami, które muszą być stosowane codziennie, a nawet 2 razy dziennie.

DMT stosowane w ramach I linii leczenia cechują się nie tylko niższą skutecznością, ale mają też pewne wady związane z profilem bezpieczeństwa oraz schematem dawkowania. Powszechnie stosowane w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów z RRMS interferony często niosą ze sobą ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak objawy grypopodobne, stany zapalne i reakcje w miejscu podania oraz występowanie dreszczy lub gorączki. Warto podkreślić, że w przypadku niektórych preparatów interferonu przed podaniem każdej dawki rekomendowane jest przyjęcie przeciwbólowych środków przeciwbólowych, które mają ograniczać zdarzenia niepożądane, a sam interferon podawany jest podskórnym lub domięśniowo kilka razy w tygodniu. Pozostałe DMT dostępne aktualnie również muszą być stosowane często (nawet 2 razy na dobę), co może mieć wpływ na *compliance* zwłaszcza przy przewlekłym stosowaniu.

Istnieje zatem dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć możliwości terapeutyczne w populacji pacjentów z RRMS. Okrelizumab jako terapia wysoce skuteczna oraz bezpieczna, o optymalnym dla pacjenta

schemacie dawkowania, pozwoliłaby zwiększyć komfort oraz poprawić *compliance* pacjentów, ograniczając przy tym ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Rysunek 1.
Potrzeby pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS; łac. *sclerosis multiplex*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Następstwem zachodzących w OUN zmian chorobowych jest deficyt neurologiczny o różnym stopniu nasilenia i stałej lub skokowej progresji prowadzącej w wielu przypadkach do niesprawności.

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD–10) MS przypisane jest do kodu G 35 [6].

Rzutowo-remisyjna postać MS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) jest najczęściej występującą odmianą schorzenia, diagnozowaną u około 80–90% chorych. Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych (rzutów), po których następują okresy wyciszenia choroby [7, 8].

2.2. Klasyfikacja

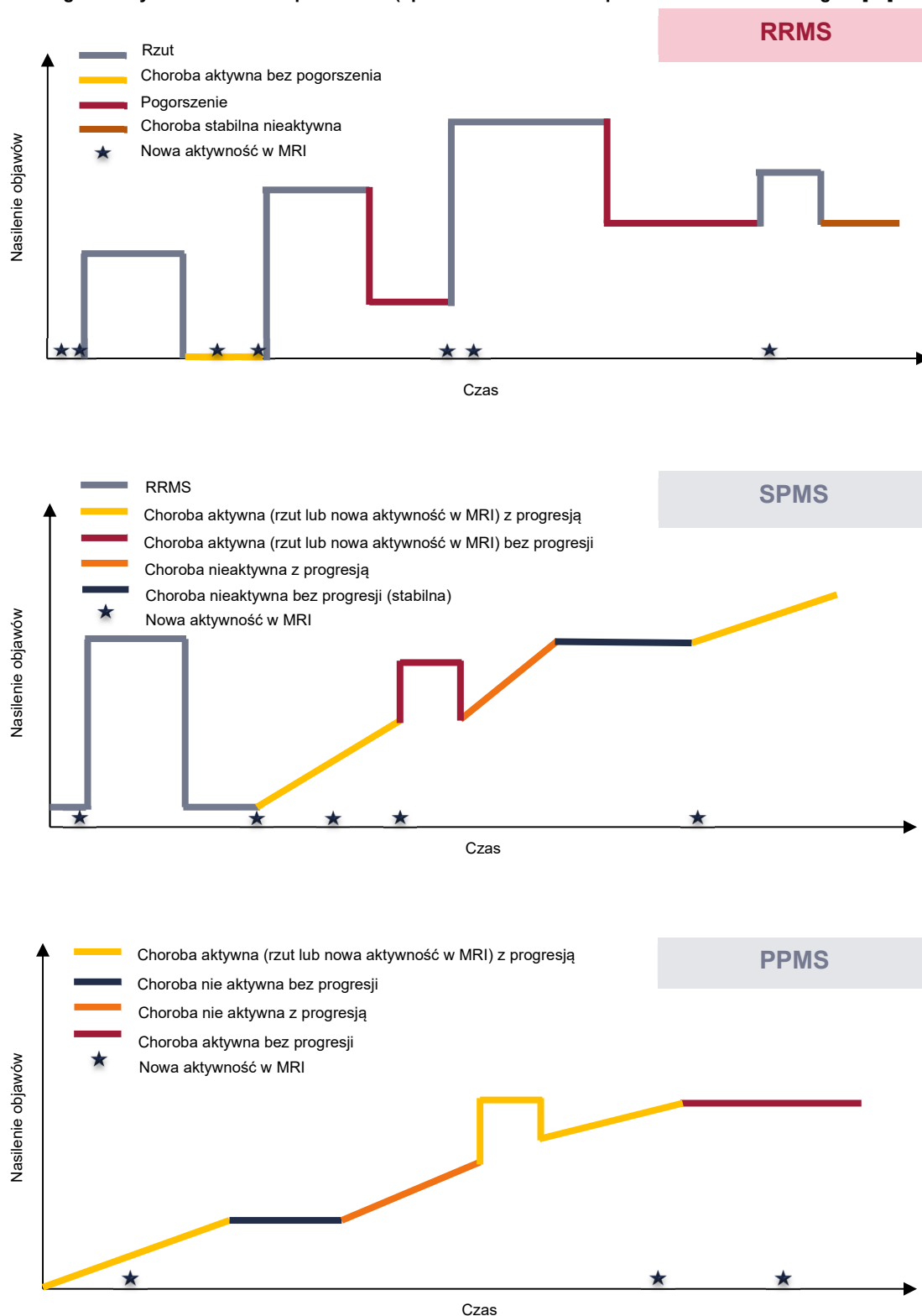
Klasyfikacja ze względu na postać choroby

W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postacie choroby odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **postać rzutowo-remisyjna (RRMS)**, nazywana też nawracająco-zwalniającą występuje najczęściej (u 80–90% pacjentów jako pierwsza postać choroby). Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych rzutów, bądź też nasileniem objawów rzutów obecnych już wcześniej. Rzuty trwają zazwyczaj kilka tygodni i ustępują na skutek leczenia lub samoistnie, jednakże powikłania rzutu, czyli deficyty neurologiczne mogą się utrzymywać także po ustąpieniu zaostrzenia. U niektórych chorych obserwuje się również postępowanie choroby pomiędzy rzutami. Występujące objawy neurologiczne dotyczą najczęściej niedowładu piramidowego (90%), zaburzeń czucia (85%) i koordynacji (70%), kontroli zwieraczy (65%), zawrotów głowy (60%) oraz ostrości widzenia (60%). Ponadto u 45–65% pacjentów występują zaburzenia poznawcze, mogące mieć miejsce nawet we wczesnym okresie choroby [7, 8].
- **postać wtórnie postępująca (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*)**, która bardzo często (95%) rozwija się po kilku latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi rzutami i okresami remisji oraz stabilnym rozwojem i postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem jej ustabilizowania (plateau) [9].

- **postać pierwotnie postępująca (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*)** cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji, obserwuje się natomiast powolną akumulację niesprawności. Dotyczy około 10% chorych cierpiących na MS (Rysunek 2) [9].

Rysunek 2.
Przebieg choroby w zależności od postaci MS (opracowanie własne na podstawie msaustralia.org.au [10])



MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

Dodatkowo wyróżnia się stan zwany klinicznie izolowanym zespołem (CIS, ang. *clinically isolated syndrome*), który stanowi odosobniony epizod obiektywnych objawów neurologicznych, występujący na początku choroby. Może być to pojedynczy syndrom neurologiczny sugerujący chorobę (jednoogniskowy), lub kilka objawów jednocześnie (wieloogniskowy). W niektórych przypadkach możliwe jest już w tym czasie wykrycie zmian w mózgu lub rdzeniu kręgowym [9].

Klasyfikacja ze względu na aktywność i progresję choroby

MS można także sklasyfikować w zależności od jej stanu aktywności:

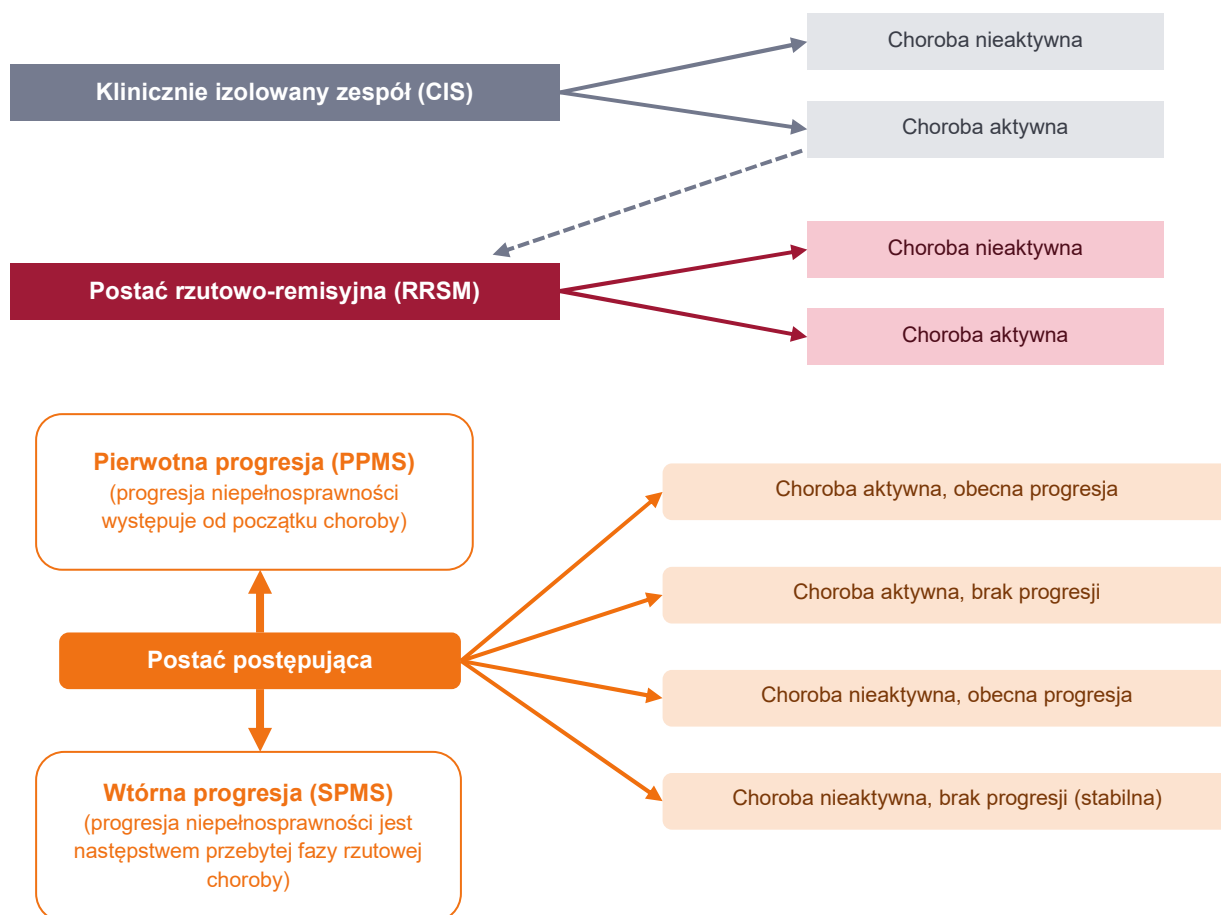
- **Postać aktywna MS** charakteryzuje się występowaniem rzutów, ostrych lub podostrych epizodów, w trakcie których pojawiają się nowe dysfunkcje neurologiczne (lub pogłębiają się istniejące), rozdzielone okresami poprawy. Nie występuje gorączka lub infekcja. Postać aktywna, oprócz objawów klinicznych, wymaga potwierdzenia za pomocą technik rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) – wyznacznikiem jest pojawienie się nowych zmian gadolino-zależnych (Gd+) w sekwencji T1¹ lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2 [12].
- **Postać nieaktywna MS** występuje, gdy powyższe kryteria nie są spełnione.

Dodatkowo można wyróżnić 2 stany chorobowe zależne od występującej progresji choroby:

- **Postać postępująca** charakteryzuje się udokumentowanym stałym wzrostem dysfunkcji neurologicznych i niesprawności, bez występowania widocznych okresów poprawy (przy czym mogą pojawiać się okresy stabilizacji choroby). Kryteria potwierdzenia postaci postępującej za pomocą MRI nie zostały dotychczas ustalone, ale rozważa się uwzględnienie parametrów takich jak wzrost ilości i objętości zmian T1, utrata objętości mózgu i zmiany w pomiarach z zastosowaniem transferu magnetyzacji [12].
- Za **postać niepostępującą** można uznać chorobę, w przypadku której powyższe kryteria nie są spełnione (Rysunek 3).

¹ Standardowe badanie rezonansem magnetycznym u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym obejmuje ocenę w obrazach T1 (tłuszcz jasny, woda ciemna) i T2 (tłuszcz ciemny, woda jasna) [11].

Rysunek 3.
Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby (opracowanie własne na podstawie Lublin 2014 [12])



Aktywność - kliniczna obecność rzutów choroby i/lub potwierdzone zmiany Gd+ lub nowe/powiększone zmiany T2.
 Progresja mierzona poprzez kliniczną ocenę niepełnosprawności przynajmniej raz do roku.

2.3. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.3.1. Świat i Europa

Szacuje się, że na całym świecie na MS choruje około 2,3 miliona osób, co wskazuje na chorobowość na poziomie 33/100 tys. osób. Schorzenie to występuje we wszystkich rejonach kuli ziemskiej, przy czym chorobowość różni się znacząco pomiędzy regionami i przyjmuje najwyższe wartości w Ameryce Północnej. (104/100 tys.) oraz w Europie (108/100 tys.), a najniższe w rejonie Afryki Subsaharyjskiej i Wschodniej Azji (odpowiednio 2,1 i 2,2 na 100 tys.). Wskaźniki chorobowości wykazują wysokie zróżnicowanie także w obrębie poszczególnych regionów. Przykładowo, w Europie współczynnik chorobowości oscyluje w szerokim zakresie od 22/100 tys. (Albania) do 189/100 tys. (Szwecja) [13]. Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania MS wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej [14].

Jak w przypadku większości chorób autoimmunologicznych, MS częściej diagnozowane jest u kobiet. Szacuje się, że wśród płci żeńskiej szansa na zachorowanie jest około dwukrotnie wyższa niż u mężczyzn [15].

MS jest zwykle diagnozowane w okresie wczesnej dorosłości – średni wiek pacjenta w momencie diagnozy to 30 lat [13]. Zdarzają się również przypadki zachorowań u pacjentów poniżej 18. roku życia, ale stanowią one niewielki procent wszystkich diagnoz (około 3%) [16].

Wg danych z 2013 roku pochodzących z Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) najczęściej diagnozowanym typem MS jest postać RRMS, która stanowi 85% wszystkich nowych przypadków. Szacuje się, że u 80% pacjentów z tą postacią z czasem rozwinię się postać SPMS. Postać PPMS jest diagnozowana u 10% pacjentów z MS, a pozostałe 5% przypisano do typu postępująco-nawracającego, który jednak wg aktualnej klasyfikacji MS (2014 roku) nie jest już wyróżniany i obecnie zalicza się go do populacji PPMS [12]. Rozkład typów MS jest porównywalny we wszystkich regionach świata [13, 17].

2.3.2. Polska

Dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują, że w 2016 roku w Polsce żyło 43 461 pacjentów z rozpoznaniem MS wg kodu ICD-10 G 35 [18]. Powyższe wartości zgodne są z szacunkową populacją chorych na MS wskazaną przez AOTMiT w 2011 roku (40–60 tys. pacjentów) i wskazują, iż chorobowość MS w Polsce oscyluje w granicach od 109 do 156 na 100 tys. osób (Tabela 1) [19]. Z kolei liczba nowych zachorowań waha się w granicach od 1300 do 2100 pacjentów rocznie [20].

Zgodnie z danymi NFZ przekazanymi AOTMiT liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2017 wynosiła około 45 tys. (Tabela 2) [21].

Obecnie w Polsce prowadzony jest jeden systematyczny rejestr pacjentów – REJMS. Jednakże do roku 2013 obejmował on tylko wybrane placówki zajmujące się leczeniem MS z obszaru województwa świętokrzyskiego, dlatego liczba pacjentów zgłoszona do rejestru w znacznym stopniu odbiega od rzeczywistych wartości (do końca 2015 roku zarejestrowanych było 6850 pacjentów) [22].

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce

Źródło	Rok	Chorobowość
REJMS (dane dla woj. Świętokrzyskiego) [22]	2013	109,1/100 tys.
MSIF [13]	2013	156/100 tys. ^a
MS Barometr [23]	2015	130/100 tys. ^a
Broła 2017 [24]	2015	121,3/100 tys.
NFZ [18]	2016	113/100 tys. ^a

a) Do obliczenia chorobowości korzystano z danych nt. liczby ludności w Polsce podanych przez Główny Urząd Statystyczny w konkretnym roku.

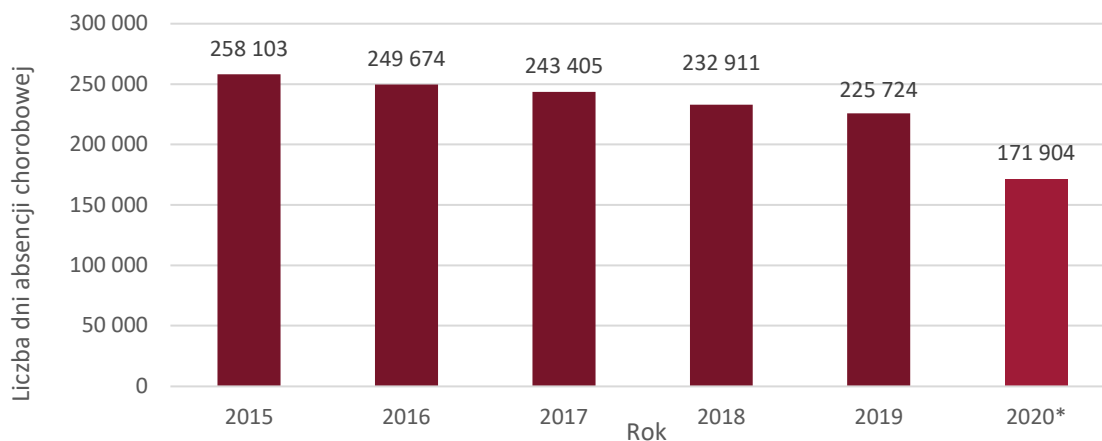
Tabela 2.**Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2018 zgodnie z danymi NFZ [21]**

Rok	2015	2016	2017	2018*
Liczba pacjentów	45 268	45 172	45 390	37 025

* Dane niepełne.

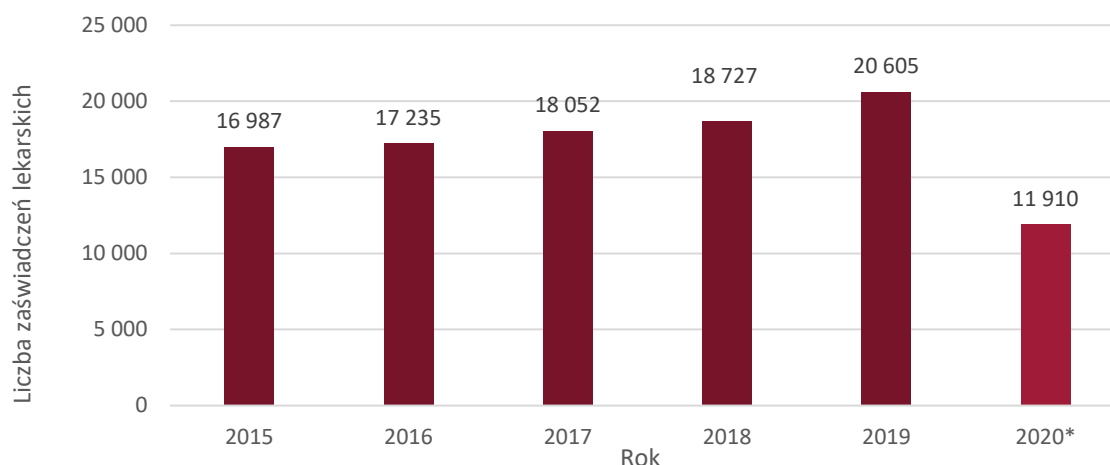
Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. liczby osób chorujących na RRMS w Polsce. W publikacji Broła 2017 [25] rozpowszechnienie tego podtypu wśród wszystkich pacjentów chorych na MS w Polsce oszacowano na 66,2%, co oznacza, że liczba pacjentów z RRMS w Polsce może wahać się w zakresie od 28 do 40 tys. Z kolei w opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii w Polsce co roku liczba nowych zachorowań na RRMS wynosi około 1558 osób, co przekłada się na wskaźnik zapadalności 4,1/100 tys.² [26].

Według danych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w latach 2015–2019 roczna liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wynosiła 225 724–258 103 dni. W ostatnich latach zaobserwowano także stopniowy wzrost liczby zaświadczeń lekarskich wydanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, od liczby 16 987 w 2015 roku do 20 605 w 2019 roku [27].

Wykres 1.**Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [27]**

* Dane za I-II kwartał 2020 roku.

² W cytowanym dokumencie zapis może sugerować, że szacowana liczba odnosi się do populacji po niepowodzeniu I linii leczenia, jednak biorąc pod uwagę przedstawioną wartość uznano, iż dotyczy ona populacji RRMS ogółem.

Wykres 2.**Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [27]**

* Dane za I-II kwartał 2020 roku.

2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka**Etiopatogeneza**

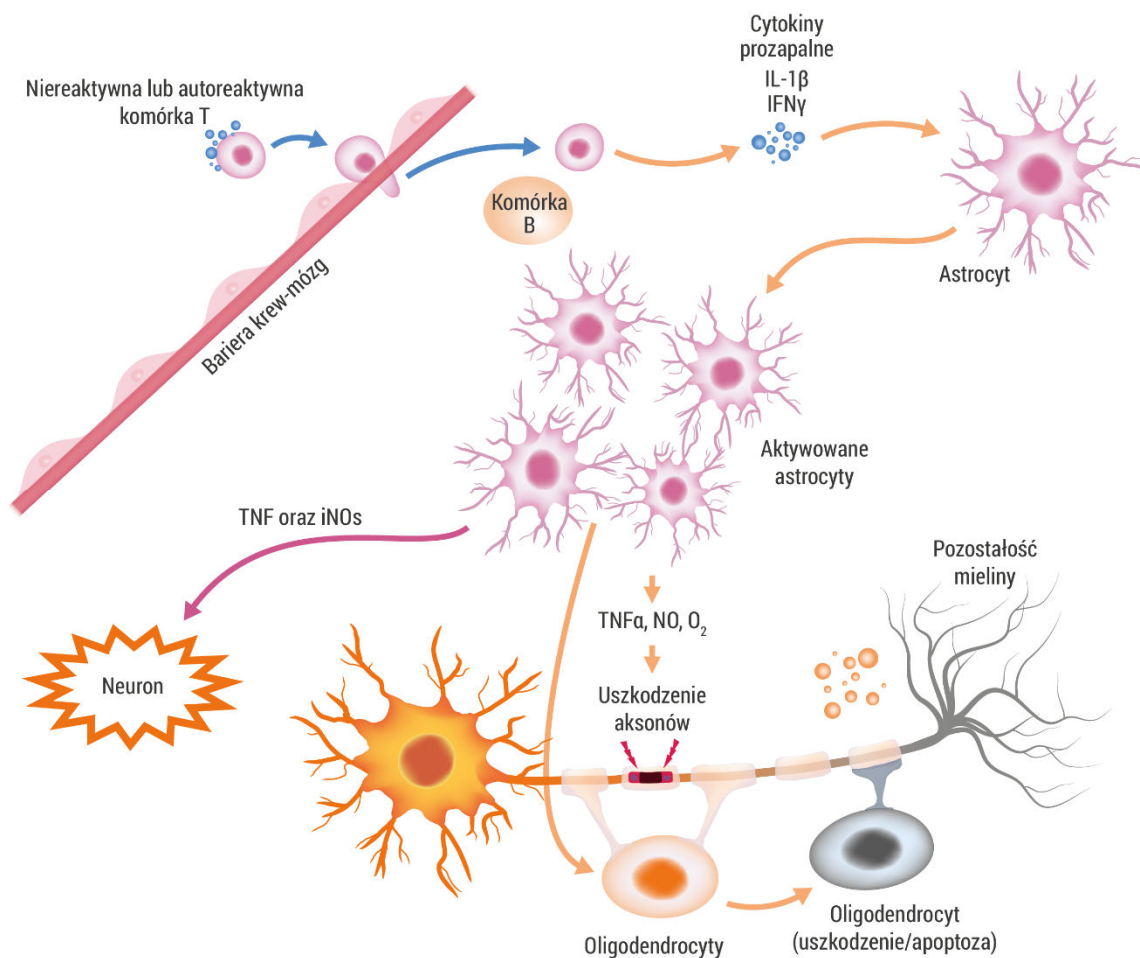
Etiopatogeneza MS nie jest do końca poznana, aczkolwiek wiadomo, że podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces ten zachodzi w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego i polega na uszkodzeniu otoczki mielinowej aksonów, co wiąże się z obecnością ogniskowego nacieczenia zapalnego, czyli tak zwanej plaki demielinizacyjnej. Zmiany patologiczne nasilone są głównie w istocie białej okołokomórkowej, w pniu mózgu, mózdzku, w rdzeniu oraz w nerwie wzrokowym [28].

W zależności od szybkości postępowania zmian chorobowych ustalono podział na plaki aktywne i nieaktywne. Plaki aktywne charakteryzują się naciekiem komórkowym w skład, którego wchodzi monocyty, limfocyty T i komórki plazmatyczne. Ma miejsce aktywacja mikrogleju (w efekcie tworzy się blizna glejowa) oraz uszkodzenie osłonek mielinowych. Tego typu zmiany mogą utrzymywać się przez okres od kilku miesięcy do kilku lat, po czym przekształcają się w zmiany nieaktywne. W tym czasie nie obserwuje się już nacieku zapalnego i rozpadu mieliny. Zachodzi natomiast silny zanik oligodendrocytów, całkowita utrata osłonek mielinowych i nasilona astrogliaza. Ma miejsce także uszkodzenie włókien osiowych neuronów (aksonów) [8].

Obecnie przyjmuje się teorię o autoimmunologicznym charakterze schorzenia, na co wskazuje obecność u chorych na MS licznych nieprawidłowości dotyczących reakcji komórkowych i humoralnych we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dotychczas uważano, że kluczowe znaczenie w przebiegu choroby mają limfocyty T, w ostatnich latach zauważono jednak równie istotną rolę limfocytów B [29–33].

Według aktualnej koncepcji patogenezy MS, choroba obejmuje zarówno wrodzone jak i adaptacyjne immunologiczne mechanizmy zapalne. Początkowo rozwój MS związany jest z odpowiedzią adaptacyjnego układu odpornościowego, zaaranżowaną przez limfocyty T migrujące do OUN. Następnie komórki te pobudzają wrodzony układ immunologiczny, aktywując mikroglej, makrofagi i astrocyty, co prowadzi w efekcie do zniszczenia oligodendrocytów. W miarę postępu choroby, do mózgu w dużej ilości migrują również komórki B, powodując dalsze uszkodzenia struktur OUN [29–34].

Rysunek 4.
Etiopatogeneza MS. Opracowanie własne na podstawie [34]



iNOS – indukowalna syntaza tlenu azotu (ang. *inducible nitric oxide synthase*), TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *Tumour Necrosis Factor*)

Nowe dowody sugerują, iż limfocyty B mogą działać jako prekursor komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała przeciw białkom mieliny, a ponadto mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T, a także produkować prozapalne cytokiny aktywujące komórki T. Wykazano również, że komórki B biorą udział w tworzeniu struktur foliularnych w połączeniu z aktywacją mikrogleju i są odpowiedzialne za uszkodzenia aksonalne w okolicach korowych [29–33].

Etiologia

Etiologia stwardnienia rozsianego nie jest całkowicie poznana, aczkolwiek uważa się, że jest to choroba uwarunkowana wieloczynnikowo, spowodowana przez wzajemne interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (Tabela 3) [35, 36].

Czynniki genetyczne

Prawdopodobieństwo zachorowania na MS różni się w zależności od pochodzenia etnicznego, płci i historii choroby w rodzinie, co sugeruje, że czynnik genetyczny ma duży wpływ na ryzyko wystąpienia MS. Genetyczny profil ryzyka jest jednak złożony i prawdopodobnie odzwierciedla interakcje z innymi genami i mechanizmy potranskrypcyjne [31, 35–37].

W genomie człowieka zidentyfikowano ponad 100 *loci* mających związek z ryzykiem rozwoju MS. Wiele genów uznano za silnie związane ze ścieżką immunologiczną. Największe znaczenie wydają się mieć geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA, ang. *human leukocyte antigens*). W tej grupie za podstawowy allel podatności na MS uważa się HLA-DRB1*15:01, którego obecność skutkuje ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia MS niż u osób nieposiadających tego allelu. Szacuje się, że dziedziczenie MS w 15–60% związane jest z układem HLA [37–40].

Zauważono, że jednym z wyznaczników zachorowalności jest przynależność etniczna. Najwyższe ryzyko pojawienia się choroby występuje u osób rasy białej. Natomiast niższy jego poziom dotyczy Indian Amerykańskich, Azjatów, Lapończyków, Eskimosów czy ludności rasy czarnej. Sugeruje to dziedziczenie MS w obrębie jednej wspólnoty [41].

Znaczenie predyspozycji genetycznych widać także w oparciu o badania zachorowalności dotyczące par bliźniąt i rodzin. Wyniki analiz w tym zakresie przedstawia wielu autorów [38–40, 42–47]. Uważa się, że zapadalność na MS w przypadku krewnych I, II i III stopnia jest wyższa niż dla ogółu populacji. U rodzeństwa osób chorych ryzyko wynosi 2,6%, u rodziców 1,8%, a u dzieci – 1,5%. Za najbardziej narażone uznaje się bliźnięta jednojajowe (w przypadku zachorowania jednego z bliźniąt, prawdopodobieństwo zachorowania drugiego wynosi 25%). Natomiast ryzyko dla bliźniąt dwujajowych tej samej płci jest znacząco mniejsze i wynosi 2,4%. Na tej podstawie sugeruje się związek wystąpienia choroby nie z jednym genem dominującym, ale z wieloma mnogimi genami niesprzężonymi [39].

Płeć

Płeć jest kolejnym czynnikiem ryzyka, determinującym zachorowanie na MS. Prace dotyczące częstości występowania MS w obrębie płci wskazują na większą predyspozycję kobiet, u których ryzyko zachorowania jest ok. dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn [15].

Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MS obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, palenie tytoniu oraz poziom witaminy D w organizmie [48, 49].

Nie odnaleziono jednego wirusa powiązanego z wystąpieniem MS. U osób chorych stwierdzono natomiast obecność wirusów różyczki, opryszczki, odry, świnki, ospy wietrznej i półpaśca, wirusa HTLV-1, wirusa paragrypy i wirusa Epsteina-Barra (EBV) [39, 41, 50]. Ten ostatni wydaje się mieć największe znaczenie w zachorowalności na MS [49, 51]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że OR dla chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko antygenowi jądrowemu wirusa EBV wynosi 4,5 w stosunku do osób, u których nie stwierdzono tych przeciwciał [52]. Uważa się, że również patogeny bakteryjne mogą mieć związek z wystąpieniem MS. W grupie bakterii mogących mieć znaczenie dla rozwoju choroby wymienia się m.in. *Chlamydia pneumoniae*. Zgodnie z wynikami badań *in vitro* bakterie te mogą infekować komórki immunologiczne. Następstwem jest zmiana funkcji komórki polegająca na promowaniu utrzymania się bakterii w organizmie, co przyczynia się do progresji chorób chronicznie zapalnych [53–55].

Wyniki badań wskazują na istotny związek zachorowania na MS z paleniem tytoniu. Powodem jest prawdopodobnie działanie czynnika na system odpornościowy. W metaanalizie 14 badań wykazano, że ryzyko względne rozwoju choroby dla osób palących wynosi 1,48 (95% CI 1,35 – 1,63) [51, 56, 57].

Zauważono zróżnicowanie zachorowalności, chorobowości i umieralności w zależności od szerokości geograficznej. Choroba występuje najczęściej w populacjach przebywających w klimacie umiarkowanym, a jej rozpowszechnienie ulega redukcji na obszarach położonych bliżej równika. Za przyczynę tego zjawiska uważa się ilość promieniowania UVB determinującego poziom witaminy D w organizmie. Przeprowadzone badania obserwacyjne dowiodły, że poziom tej witaminy u chorych na MS był niższy niż u osób zdrowych. Stwierdzono także związek ryzyka zachorowania z obecnością polimorfizmów w genach mających wpływ na metabolizm witaminy D [39, 51].

Tabela 3.
Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS

Czynnik ryzyka	Wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia MS
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> MS powszechniej występuje u kobiet niż u mężczyzn (ok. 2:1)
Czynniki genetyczne / genotyp / przypadki MS w rodzinie	<ul style="list-style-type: none"> Ponad 100 loci ma wpływ na ryzyko wystąpienia MS (OR dla mutacji HLA-DRB1*15:01 wynosi 3,08) Zapadalność na MS w przypadku krewnych I, II i III stopnia jest wyższa niż dla ogółu populacji
Infekcje wirusowe	<ul style="list-style-type: none"> Silny związek pomiędzy obecnością przeciwciał anti-EBNA oraz ryzykiem wystąpienia MS Ograniczone dowody na związek innych antygenów oraz wirusów z wystąpieniem MS Nieliczne dowody na związek RRMS z ludzkim wirusem HHV-6 i HHV-3
Palenie tytoniu	<ul style="list-style-type: none"> Silny związek z ryzykiem wystąpienia MS (RR: 1,48) oraz progresją do postaci SPMS

EBNA – antygen nuklearny wirusa Epsteina-Barra, HLA-DRB1 – ludzki leukocytny antygen zgodności tkankowej klasy II

2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne

Aktualnie nie istnieje żaden test diagnostyczny, który pozwałaby postawienie pewnej diagnozy MS. Nie ma również ustandaryzowanego algorytmu diagnostyki różnicowej czy zestawu badań, które umożliwiłyby jednoznaczne potwierdzenie choroby. Wybór odpowiednich badań leży po stronie

lekarza, który opiera się na wywiadzie z pacjentem, ocenie objawów klinicznych oraz na własnym doświadczeniu. Do czynności przeprowadzanych w trakcie diagnozy MS należą:

- ocena uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania neurologicznego, rezonansu magnetycznego (MRI ang. *magnetic resonance imaging*) i wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP, ang. *Visual Evoked Potentials*),
- ocena przebiegu choroby,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, ang. *cerebrospinal fluid*) [58].

Badanie MRI jest podstawową i rutynową metodą diagnostyczną w MS oraz stanowi zasadniczy parametr w obecnych kryteriach rozpoznania tej choroby. Uważane jest za najbardziej czułą i swoistą metodę diagnostyczną MS, pozwalającą na zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% pacjentów z klinicznymi objawami choroby.

Standardowe badanie MRI w kierunku MS obejmuje ocenę w dwóch sekwencjach obrazowania – T1 oraz T2. Na obrazach T1-zależnych woda jest ciemna, a tłuszcz jasny, co zapewnia dobry kontrast pomiędzy istotą szarą i białą. Odwrotnie jest w przypadku obrazów T2, na których tłuszcz jest ciemny, a woda jasna. W celu rozpoznania i monitorowania MS podaje się badanemu dożylny środek cieniujący – gadolin (Gd), który powoduje, że obszary zmienione chorobowo stają się jaśniejsze. W przypadku gdy czynny proces zapalny związany jest ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, zmiany widoczne są jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. Zmiany gadolino zależne (Gd+) świadczą o aktywnym procesie chorobowym i są odpowiednikiem rzutu klinicznego. Często stwierdza się występowanie takich ognisk bez równoczesnego występowania nowych objawów neurologicznych. Obrazowanie T1-zależne przed podaniem kontrastu także dostarcza istotnych informacji tj. pozwala stwierdzić obecność tzw. czarnych dziur, które odpowiadają miejscom znacznego uszkodzenia istoty białej z utratą aksonów włącznie. Z kolei na obrazach T2-zależnych woda jest jasna, a tłuszcz ciemny, co pozwala na obserwację procesów patologicznych z obrzękiem jako jasnych ognisk. Dzięki obrazowi T2 można rozpoznać ogniska typowe dla demielinizacji (zajęcie ciała modzelowatego czy zmiany okołokomorowe równoległe do przesywających naczyń żylnych). Obecność takich zmian z dużą czułością i swoistością charakteryzuje MS [11, 58, 59].

Do badań dodatkowych, wykonywanych tylko w niektórych przypadkach, należą badania:

- VEP – polegające na ocenie przewodzenia sygnału w nerwach wzrokowych oraz
- CSF – polegające na pobraniu płynu mózgowo-rdzeniowego i wykonaniu specyficznych oznaczeń biochemicznych.

W ostatnich latach obowiązywały kryteria McDonalda opracowane w 2010 roku, zgodnie z którymi badanie CSF zalecane było jedynie w procesie diagnostycznym PPMS. Obecnie, wg aktualnych kryteriów McDonalda z 2017 roku wykrycie prążków oligoklonalnych w CSF może stanowić jedno z kryteriów potwierdzenia choroby RRMS [58, 60–62].

Integralnym elementem wszystkich kryteriów diagnostycznych MS jest spełnienie warunku braku lepszego wytłumaczenia stwierdzanych objawów klinicznych, co wskazuje na konieczność

przeprowadzania szczegółowej diagnostyki różnicowej przed postawieniem diagnozy MS. Należy do niej wywiad z pacjentem, ocena objawów oraz badania laboratoryjne przedstawione poniżej (Tabela 4) [58].

Tabela 4.
Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [58]

Badania biochemiczne zalecane w diagnostyce różnicowej MS
Morfologia krwi, OB, CRP, elektrolity, próby wątrobowe, transaminazy, mocznik, kreatynina
Stężenie witaminy B12 w surowicy krwi
Rozszerzony układ krzepnięcia
Białko C, białko S, mutacja czynnika V Leiden
Przeciwciała przeciwjądrowe
Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
TSH, fT3, fT4, przeciwciała przeciw tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie
Odczyn VDRL
Przeciwciała przeciw Borrelia burgdorferii

VDRL - test przesiewowy na kiłę (*ang. Venereal Diseases Research Laboratory*); OB - odczyn Biernackiego; CRP - białko C-reaktywne; TSH - hormon tyreotropowy; fT3 - wolna trójdotyronina; fT4 - wolna tyroksyna

Kryteria rozpoznania MS

Obecnie w rozpoznaniu MS (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki MS [63]. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane. Aktualnie obowiązuje wersja kryteriów z 2017 roku (Tabela 5). W Polsce do kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego, zgodnie z zapisami programu, powinny służyć aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda. Wcześniej programy lekowe uwzględniały kryteria z 2010 roku (przedstawione w aneksie A.1) [4, 58].

Diagnoza MS opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej, oddzielonych od siebie w czasie i przestrzeni. Z tego względu podstawowe znaczenie w rozpoznaniu MS ma wykazanie dwóch elementów tj. wieloogniskowości procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczesowe występowanie (rozsianie w czasie) [12, 15]. Zasada ta stanowi podstawę obowiązujących kryteriów McDonalda, w rozumieniu których:

- wieloogniskowość oznacza, że występuje przynajmniej jedna zmiana w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (okołokomorowo, korowo/przykorowo, nadnamiotowo lub w rdzeniu kręgowym),
- wieloczesowość oznacza, że 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. Istnieje też inne kryterium potwierdzenia wieloczesowości określane jako równoczesne

występowanie zmian wzmacniających się i zmian niewzmacniających się po Gd, niezależnie od czasu wykonania badania [62].

Zmodyfikowane kryteria McDonald'a pozwalają rozróżnić cztery sytuacje kliniczne upoważniające do diagnozy RRMS [64].

Aktualnie nie istnieją żadne jednoznaczne kryteria pozwalające określić moment konwersji RRMS w postać SPMS, ponieważ przejście to następuje stopniowo. SPMS jest diagnozowana retrospektywnie w oparciu o historię stopniowego pogarszania się stanu neurologicznego po pierwszym rzucie choroby [12].

Tabela 5.
Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów rozpoznania MS wg McDonald'a [62]

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania choroby
RRMS	
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	Brak
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany, a także udowodniony wcześniejszy rzut obejmujący zmiany w innej lokalizacji	Brak
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany	<u>Wieloogniskowość rozumiana jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 zmiana T2 w ≥2 obszarach OUN charakterystycznych dla MS (okołokomorowym, korowym lub przykorowym, nadnamiotowym, rdzeniowym) • dodatkowy rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN
1 rzut choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	<u>Wieloczasowość rozumiana jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • równoczesna obecność zmian Gd+ i zmian gadolino-niezależnych • nowa zmiana T2 lub Gd+ w obrazie MRI w porównaniu do poprzedniego badania, (niezależnie od ram czasowych pomiędzy badaniami) • dodatkowy rzut • obecność prążków oligoklonalnych w CSF
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany	Wieloogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej

2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby i rokowanie

2.6.1. Objawy choroby

W obrazie klinicznym MS obserwuje się objawy o dużej różnorodności. Należą do nich:

- niedowłady ze spastycznym wzmożeniem napięcia, odnoszące się najczęściej do kończyn dolnych (objawy uszkodzenia układu piramidowego mogą mieć postać dyskretną i przejawiać się wyłącznie zwiększoną męczliwością, wygórowaniem odruchów i obecnością objawu Babińskiego),

- mowa skandowana, drżenie zamiarowe, dysmetria ataksji i zaburzenia równowagi będące objawami uszkodzenia układu mózdkowego,
- zaburzenia czuciowe o charakterze parestezji, drętwienia, bóli i osłabienia czucia o różnej lokalizacji, a także niezgrabność ręki przy prawidłowej sile, wrażenie opasywania, objaw Lhermitte'a i neuralgia nerwu trójdzielnego,
- objawy zmian w pniu mózgu: niedowład mięśni twarzy (uszkodzenie wewnątrzpruniowych włókien nerwu twarzonego), przyspieszenie tętna, czkawka, wymioty (uszkodzenie jąder autonomicznych pnia), podwójne widzenie ze zniesieniem przewodzenia gałek ocznych i oczopląsem w oku owrzodzonym (uszkodzenie pęczka podłużnego przyśrodkowego),
- osłabienie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia, najczęściej w postaci mroczka środkowego, będące następstwem zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego,
- zmiany w funkcjonowaniu pęcherza przejawiające się nagłym parciem na mocz, przerywanym oddawaniem moczu, nietrzymania moczu oraz zalegania moczu w pęcherzu, objawy zaburzeń funkcji odbytnicy w postaci zaparcí,
- zmiany funkcji seksualnych prowadzące do impotencji,
- upośledzenie funkcji poznawczych, przeważnie o niskim stopniu,
- zaburzenia psychiczne – depresje lub euforie [28].

W przebiegu choroby występują dodatkowo przejściowe nasilenia objawów neurologicznych z towarzyszącym im wzrostem temperatury ciała (zjawisko Utoffa). W zaawansowanym stadium choroby mogą mieć miejsce bolesne toniczne kurcze kończyn [28].

2.6.2. Przebieg naturalny choroby i rokowanie

2.6.2.1. Przebieg naturalny RRMS

MS stanowi przewlekłe schorzenie, rozwijające się przez wiele lat. W trakcie pierwszych lat choroby pojawiają się pojedyncze objawy choroby, a wraz z jej rozwojem zmiany obejmują kolejne obszary OUN powodując nakładanie się na siebie objawów chorobowych. W części przypadków przebieg RRMS jest łagodny, chociaż niektórzy pacjenci mogą wymagać wsparcia w trakcie poruszania się np. z wykorzystaniem kuli bądź laski. Zdarza się także, że choroba jest na tyle uciążliwa, że powoduje niezdolność pacjenta do samodzielnej opieki. W trakcie postępowania choroby dochodzi do zwiększenia częstości zaburzeń czucia głębokiego, np. ucisku czy ułożenia, które początkowo występują w dystalnych (dalszych) częściach kończyn, a następnie obejmują także proksymalne (bliższe) części kończyn [65, 66].

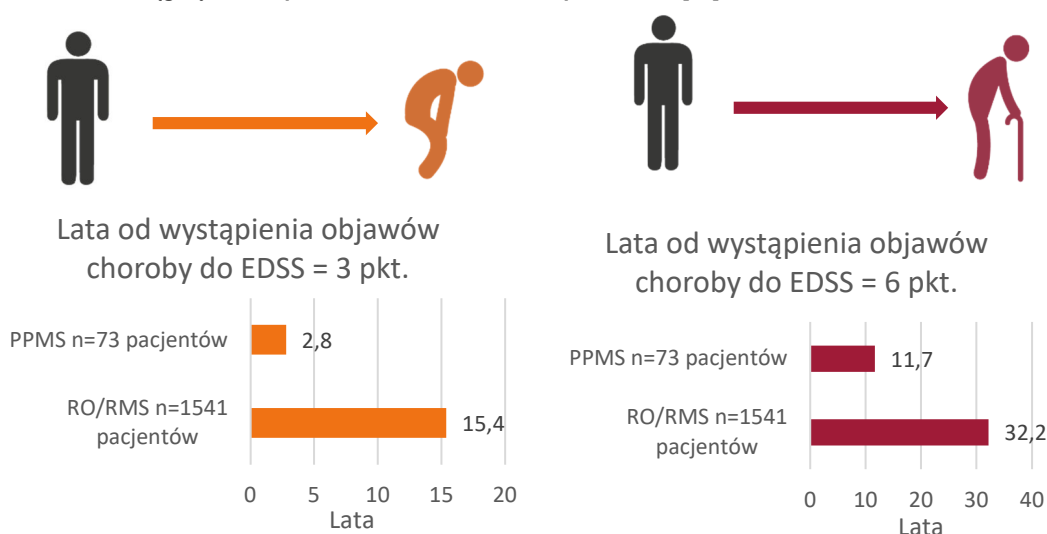
Przebieg choroby u pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS jest zróżnicowany. Obserwuje się występowanie rzutów choroby, zarówno łagodnych jak i ostrych, trwających od kilku dni do kilku

miesiący. Średnia częstość występowania rzutów to 1–2 w ciągu roku. Z reguły w początkowej fazie choroby remisja związana jest całkowitym lub częściowym ustąpieniem objawów. Następny rzut choroby może pojawić się w nieoczekiwanym momencie i niejednokrotnie przyjmuje inną postać niż poprzednio. Z czasem jednak stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ rzuty pozostawiają po sobie deficyt neurologiczny. Wykazano, że przebyty rzut choroby wiąże się ze wzrostem niewydolności mierzonej w Rozszerzonej Skali Niesprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) o > 0,5 punktu średnio u 42% pacjentów z RRMS i o ≥ 1 punkt średnio u 28% chorych na RRMS [67, 68].

U większości pacjentów, szczególnie nieskutecznie leczonych, u których zdiagnozowano RRMS prędzej czy później następuje progresja do postaci SPMS. Ocenia się, że u 40–50% chorych z RRMS progresja do SPMS następuje po 10 latach, a u 65–80% – po 20–25 latach. W tej postaci obserwuje się powolne i przewlekłe narastanie ubytków neurologicznych. U niektórych chorych nadal mogą występować rzuty z częściowym powrotem do zdrowia w okresie remisji. Natomiast w większości przypadków remisja jest niekompletna i powoduje akumulację niewydolności ruchowej [69–72]. Średni czas do osiągnięcia niesprawności o nasileniu 3 i 6 pkt w skali DSS w zależności od postaci MS przedstawiono poniżej (Rysunek 4). Czas progresji do 6 punktów w skali EDSS wynosi średnio 4,5–5 lat od momentu pojawienia się SPMS [73].

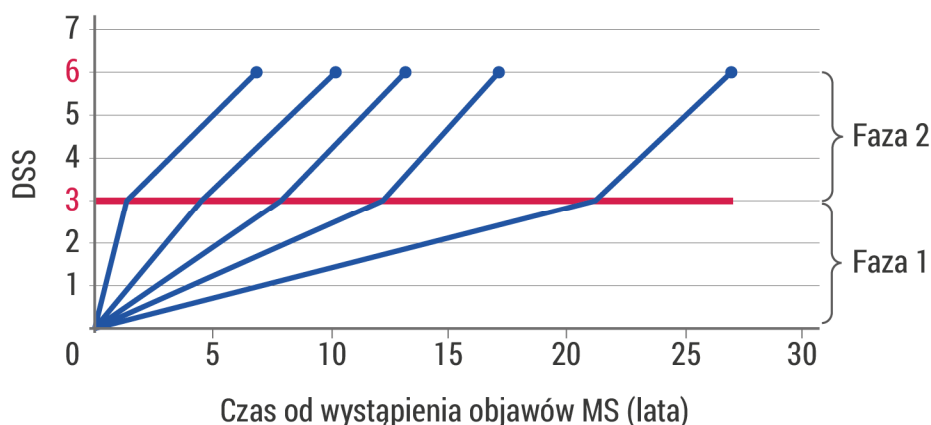
Pomimo że wciąż nie jest dostępny lek, którego mechanizm działania ukierunkowany jest na wyeliminowanie podstawowej przyczyny choroby, w ostatnich latach pojawiło się wiele produktów leczniczych o wysokiej skuteczności. W związku z tym tylko szybkie rozpoznanie choroby oraz wdrożenie odpowiedniej terapii na wczesnym etapie niesprawności mogą stworzyć pacjentom z MS szansę na opóźnienie postępu choroby oraz zachowanie sprawności fizycznej (Wykres 3). Uszkodzenie OUN może się pojawiać już na początkowym etapie choroby, nawet gdy nie występują jeszcze objawy, dlatego tak istotne jest szybkie rozpoczęcie leczenia [68, 74].

Rysunek 5.
Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [75]



EDSS - Rozszerzona Skala Niesprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); RO/RMS – rzutowa postać choroby (ang. *relapsing-onset/relapsing multiple sclerosis*)

Wykres 3.
Przebieg MS w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (opracowanie własne na podstawie [2])



2.6.2.2. Czynniki rokownicze w MS

Występowanie MS związane jest z narastającą nieodwracalną niepełnosprawnością, jednak czas przeżycia pacjentów jest jedynie nieznacznie skrócony, dlatego rokowanie najczęściej dotyczy pogłębiającego się ograniczenia sprawności [76].

MS jest chorobą heterogenną w zakresie tempa rozwoju i rokowania. Postęp choroby u konkretnego pacjenta jest ciężki do przewidzenia, aczkolwiek istnieją pewne czynniki, na podstawie których można określić, czy rokowanie jest korzystne. Należą do nich między innymi:

- **Wiek.** Wykazano związek wieku w chwili zachorowania z nasileniem przebiegu MS. Młodszy wiek w chwili zachorowania na MS związany jest z dłuższym czasem do wystąpienia kolejnych istotnych stopni niesprawności. Co więcej niekorzystny wpływ starszego wieku wiąże się także z wolniejszym ustępowaniem pierwszego i drugiego rzutu.
- **Rasa i pochodzenie etniczne.** Zauważono, że u Afroamerykanów częściej niż u osób rasy białej występowały wieloogniskowe objawy choroby i całkowite poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Większa była też frekwencja występowania objawów ocznych i rdzeniowych. U Afroamerykanów obserwowano także częstsze zajęcie pnia mózgu i mózdzku w czasie drugiego rzutu. Ponadto stwierdzono, że pacjenci rasy innej niż biała są bardziej narażeni na cięższy przebieg pierwszego i drugiego rzutu.
- **Przebieg kolejnych rzutów.** Cięższy przebieg pierwszego rzutu pozwala wnioskować o cięższym przebiegu drugiego rzutu. Podobna zależność była widoczna także pomiędzy rzutami drugim i trzecim. Analogiczna korelacja zachodziła pod względem szybkości ustępowania objawów oraz obrazu klinicznego dla poszczególnych rzutów. Wykazano ponadto, że stopień niesprawności w późniejszym przebiegu choroby ma związek z liczbą rzutów w kilku pierwszych latach choroby. Dodatkowo za pozytywne czynniki rokownicze uznawane są: pierwszy epizod mający postać objawów czuciowych lub zapalenia nerwu wzrokowego, dłuższe odstępy pomiędzy rzutami oraz całkowite ustąpienie następstw pierwszego rzutu.

- **Płeć.** Wyniki badań wskazują, że u kobiet choroba ma łagodniejszy przebieg (utrzymanie EDSS <6 i brak konwersji do postaci postępującej korzystny w pierwszych 5 latach choroby).
- **Liczba zajętych układów funkcjonalnych.** Ryzyko progresji RRMS do SPMS wzrasta wraz ze zwiększeniem się liczby zajętych układów funkcjonalnych oraz pogorszeniem punktacji EDSS dotyczącej objawów wzrokowych, zwieraczowych, mózdkowych i piramidowych [77–82].

Czynniki rokownicze w MS można podzielić na dwie grupy w zależności od etapu choroby:

- obecne w momencie zachorowania:
 - wiek,
 - płeć,
 - przynależność etniczna,
 - rodzaj objawów,
 - początkowy przebieg choroby,
- związane z rozwojem choroby:
 - stopień ustępowania objawów rzutu,
 - czas do wystąpienia kolejnego rzutu,
 - liczba rzutów w początkowych latach choroby,
 - objawy kliniczne obserwowane we wczesnej fazie choroby [76].

Większość z wymienionych powyżej czynników jedynie w niewielkim stopniu wpływa na długoterminowe rokowanie i konsekwencje choroby. Coraz więcej uwagi poświęca się natomiast poszukiwaniom biomarkerów, czyli odpowiednich czynników kliniczno-laboratoryjnych, które mogłyby być przydatne w określaniu rokowania choroby [76].

Szybkie wdrożenie skutecznej terapii może spowolnić rozwój choroby, opóźnić czas do wystąpienia kolejnego rzutu, co zwiększa szanse na dobre rokowanie, w szczególności, jeśli dotyczy pierwszych lat choroby. Ponadto szybkie rozpoczęcie terapii wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby, dłuższym zachowaniem sprawności, a także niższym prawdopodobieństwem konieczności zmiany leczenia na bardziej agresywne [68].

Tabela 6.
Czynniki prognostyczne w MS [77]

Czynnik	Dobre rokowanie	Niepomyślne rokowanie
Płeć	Żeńska	Męska
Wiek zachorowania	> 25 lat	> 40 lat
Objawy początkowe	Czuciowe (lub związane z zapaleniem nerwu wzrokowego)	Ruchowe
Przebieg kliniczny	Rzutowy	Postępujący
Czas do osiągnięcia 3 pkt w skali EDSS	Długi	Krótki
Częstość rzutów w ciągu pierwszych 3 lat	Niska	Wysoka

2.7. Metody leczenia

Dotychczas nie opracowano terapii, która spowodowałaby wyleczenie pacjenta chorego na RRMS lub też całkowicie zatrzymała postęp choroby. Dostępne leczenie stosowane w RRMS obejmuje:

- leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT);
- leczenie rzutów choroby;
- leczenie objawowe likwidujące lub redukujące objawy towarzyszące chorobie [83].

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Leczenie modyfikujące przebieg RRMS ma na celu kontrolę aktywności choroby i spowolnienie jej progresji, która prowadzi do postępującej niesprawności. Celem terapeutycznym jest zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności pacjentów.

W terapii MS obejmującej DMT stosuje się leki immunomodulujące oraz immunosupresyjne. W badaniach klinicznych wykazano, że leki te redukują częstość rzutów choroby, hamując tym samym postęp deficytu neurologicznego [84].

Należy podkreślić, że leczenie pierwszej linii w Polsce obejmuje interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid [64, 83, 85].

Po niepowodzeniu leczenia tymi terapiami można zastosować natalizumab, fingolimod, kładrybinę lub okrelizumab [64, 83, 85].

- **Interferon beta (IFNB)** to naturalna cytokina obecna w organizmie człowieka. Jej mechanizm działania jest złożony i polega na hamowaniu pierwotnej immunizacji limfocytów T na obwodzie i wtórnej w OUN, zmniejszaniu ich aktywności i proliferacji oraz wpływaniu na poszczególne subpopulacje limfocytów T. Ponadto IFNB zmniejsza syntezę czynników, które najbardziej wpływają na proces demielinizacji tj. TNF- α , IFN- γ , NO (tlenek azotu) oraz metaloproteinaz. Korzystny wpływ stosowania preparatów IFN w terapii MS ma odzwierciedlenie w redukcji częstości rzutów (29-34% w porównaniu z okresem przed leczeniem), zwiększeniu liczby pacjentów bez rzutów (31-38% w stosunku do PLC) oraz wydłużeniu okresu do kolejnego rzutu. IFNB należą do leków charakteryzujących się niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony większości układów, ale znaczna część pacjentów doświadcza objawów grypopodobnych, stanów zapalnych i reakcji w miejscu podania oraz występowania dreszczy lub gorączki [83, 86].
- **Octan glatirameru (GA)** to kopolimer syntetycznych polipeptydów, który konkurując z białkiem zasadowym mieliny (prawdopodobny autoantygen MS) wpływa na procesy immunoregulacyjne w MS. Poprzez wiązanie cząsteczek zgodności tkankowej, hamowanie aktywacji limfocytów Th1 oraz indukcję limfocytów Th2, związek ten redukuje produkcję cytokin prozapalnych. W badaniach prowadzonych z użyciem octanu glatirameru wykazano redukcję wskaźnika rzutów o około 22%,

zwiększenie liczby pacjentów bez rzutów choroby oraz spowolnienie niepełnosprawności ruchowej [83].

- **Fumaran dimetylu (DMF)** jest związkem organicznym, którego terapeutyczny mechanizm działania w MS nie został w pełni poznany. W badaniach przedklinicznych wykazano, iż lek aktywuje ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2 oraz nasila ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej. Dodatkowo w badaniach klinicznych stwierdzono inhibicyjny wpływ fumaranu dimetylu na produkcję cytokin prozapalnych oraz stymulujące działanie na syntezę komórek przeciwzapalnych. Preparat ten redukuje ilość rzutów choroby oraz wpływa na radiologiczny obraz MS [87, 88].
- **Teryflunomid (TERI)** to związek organiczny o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy hamuje aktywność enzymu mitochondrialnego (dehydrogenazy dihydroorotanowej), zmniejszając w rezultacie proliferację podzielonych komórek. Mechanizm działania leku w MS nie jest w pełni poznany, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów. Teryflunomid redukuje częstość rzutów o 31-36% oraz obniża ryzyko postępu niewydolności ruchowej o 30% w skali roku [64, 89].
- **Okrelizumab (OKR)** to nowy lek stanowiący humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wybiórczo nakierowane jest na limfocyty B posiadające antygen CD20. Rola limfocytów B w patogenezie SM polega na prezentacji autoantygenów limfocytom, syntezie autoprzeciwciał, produkcji cytokin i tworzeniu ektopowych grudek chłonnych w OUN – te procesy mają kluczowy udział w niszczeniu osłonki mielinowej i aksonów, co stanowi przyczynę niepełnosprawności chorych na MS. Mechanizm działania okrelizumabu w leczeniu MS nie jest do końca znany, jednak uważa się, że wiąże się on z powierzchniowym białkiem CD20 limfocytów B, co powoduje eliminację tych limfocytów poprzez mechanizm cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i lizę zależną od układu dopełniacza [3].
- **Natalizumab (NAT)** jest rekombinowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$, którego działanie polega na hamowaniu przechodzenia limfocytów T przez barierę krew-mózg [83, 88].
- **Fingolimod (FIN)** to związek organiczny, będący czynnościowym antagonistą receptorów fosforanu sfingozyny. Działanie leku polega na hamowaniu migracji limfocytów T z węzłów chłonnych do OUN [64, 88, 90].
- **Kladrybina (CLD)** jest związkem organicznym, który wywiera długotrwały efekt poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego. Mechanizm działania kladrybiny w MS nie został w pełni wyjaśniony, ale prawdopodobnie związany jest z działaniem na limfocyty T i B [91]

W terapii MS wykorzystywane są również leki immunosupresyjne, które oddziałują mniej selektywnie w porównaniu do leków immunomodulujących, a ich ograniczeniem jest znacznie gorszy profil bezpieczeństwa. Spośród nich najczęściej stosowanym w leczeniu MS jest mitoksantron, będący antybiotykiem antracyklinowym i posiadający właściwości cytotoksyczne. Stosuje się go głównie

w ciężkiej, szybko postępującej postaci RRMS oraz w SPMS. Do innych leków immunosupresyjnych należy m.in. azatiopryna, cyklofosfamid oraz metotreksat, które nie są zarejestrowane w leczeniu MS, a ich stosowanie w tym wskazaniu jest sporadyczne i odbywa się na zasadzie „*off-label*” [83, 92].

Leczenie rzutów choroby

W leczeniu rzutów MS podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy, których mechanizm działania oparty jest na hamowaniu procesu zapalnego poprzez redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, zmniejszenie wewnątrzpląnowej syntezy IgG oraz stabilizację przepuszczalności bariery krew-mózg. Powszechnie przyjętym sposobem leczenia ostrego rzutu MS jest dożylnie stosowanie metyloprednizolonu, a w przypadku łagodniejszych rzutów podawane są doustnie prednizon lub metyloprednizolon [64, 83].

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe wymaga bardzo często złożonej terapii, ponieważ wiele objawów MS może występować jednocześnie. W przypadku występowania spastyczności bez dużego osłabienia siły mięśni stosuje się doustne leczenie farmakologiczne (baklofen, beznodiazepiny, tyzanidynę) lub toksynę botulinową w podaniu domięśniowym, a także kannabinoidy (w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii). W zaawansowanej spastyczności stosuje się baklofen lub fenol w podaniu dokanałowym, a także szereg zabiegów chirurgicznych mających na celu obniżenie napięcia mięśniowego (m.in. przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego). U chorych, u których występuje przewlekły ból terapię prowadzi się z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjnych (imipramina) lub zmniejszających napięcie mięśni. Fizjoterapia znajduje zastosowanie u pacjentów, u których występują ataksja i drżenie.

Do innych objawów pojawiających się u chorych z MS należą m.in. zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia psychiczne, czynności seksualnych czy funkcji poznawczych, w przypadku których odpowiednie terapie dobiera się indywidualnie [64].

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Do najważniejszych celów terapeutycznych w MS należą zmniejszenie aktywności choroby czyli ograniczenie rzutów, hamowanie subklinicznej aktywności w MRI oraz przeciwdziałanie progresji niesprawności [68].

Objawy kliniczne występujące w przebiegu MS są bardzo różnorodne, w zależności od umiejscowienia zmian patologicznych w obszarze mózgu i rdzenia kręgowego. Na potrzeby wiarygodnej i ujednoczonej oceny stanu chorego stworzono różne skale, które pozwalają na określenie stopnia funkcjonalności pacjentów, a także ocenę ich jakości życia. Dzięki tym narzędziom możliwe jest

porównanie stanu neurologicznego pacjentów, a także ocena progresji choroby i wiarygodna ocena wyników leczenia [93].

Skala EDSS

Do najczęściej stosowanych skal oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS zalicza się Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'go (EDSS). Skala ta jest szeroko stosowana zarówno w badaniach klinicznych jak i w praktyce. Niesprawność jest oceniana na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu (samodzielnie lub z pomocą) oraz poziomu samoopieki pacjenta. Ocena obejmuje 8 podskal, które opisują sprawność układów funkcjonalnych: piramidального, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, wzrokowego, umysłowego oraz jelit i pęcherza moczowego, a także dodatkowe zmiany neurologiczne związanych z MS. Funkcjonowanie każdego z układów jest oceniane w skali od 0 (brak zaburzeń) do 5 lub 6 (ciężkie upośledzenie). Punkty otrzymane w zakresie tych podskal są przeliczane na końcową wartość będącą wynikiem EDSS. Wynik końcowy stanowi liczbę od 0 do 10 punktów, z dokładnością do 0,5 punktu, przy czym wartość ta wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania niesprawności. Punkty od 1 do 4,5 odnoszą się do pacjentów, zdolnych do samodzielnego poruszania się, natomiast stopnie powyżej 5 odnoszą się do pacjentów o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności (Tabela 7) [94–96].

Głównym ograniczeniem skali EDSS jest koncentrowanie się na zdolności do poruszania się jako głównym wyznaczniku niesprawności i brak oceny stanu funkcji poznawczych. Pomimo tej i innych wad, takich jak nieliniowość i ograniczona czułość na zmiany, skala ta jest szeroko akceptowana jako wyznacznik progresji choroby [97, 98].

Tabela 7.
Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS) [95]

Liczba punktów	Opis
1.0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)
1.5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt. w > 1 UF)
2.0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2.5	Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewielkie upośledzenie dwóch UF (2 pkt w 2 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3.0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie
3.5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 UF, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie
4.0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m

Liczba punktów	Opis
4.5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub potrzeba niewiele pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m
5.0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5.5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6.0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem. (>3 pkt w >2 UF).
6.5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF).
7.0	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
7.5	Niezdolność do wykonania więcej niż kilku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzeniu z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. (>4 pkt w >1 UF).
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (> 4 pkt w >1 UF).
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (> 4 pkt w >1 UF).
9.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (> 4 pkt w >1 UF).
9.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/polykania (> 4 pkt w prawie wszystkich FU).
10.0	Zgon spowodowany MS

UF – układ funkcjonalny

Skala MSFC

Poza EDSS, ważnym narzędziem w ocenie funkcjonowania pacjentów z MS jest Złożona Skala Sprawności (MSFC, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Składa się ona z trzech odrębnych testów, w których ocenie podlegają: poruszanie się, sprawność manualna i funkcje poznawcze. W pierwszym z nich T25FW (*Timed 25-Foot Walk*) dokonuje się pomiaru czasu potrzebnego choremu do przejścia dystansu 25 stóp (7,6 metra). Sprawność manualna badana jest w teście 9HPT (*9-Hole Peg Test*), podczas którego pacjent proszony jest o umieszczenie 9 patyczków w otworach i wyciągnięcie ich w jak najkrótszym czasie. Ostatni test, PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), pozwala na oszacowanie upośledzenia w sferze poznawczej i polega na ocenie umiejętności chorego w zakresie przeprowadzania w pamięci obliczeń matematycznych [99].

Skala MSQoL-54

Inną skalą specyficzną dla MS jest Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument (MSQoL-54). Stanowi ona modyfikację uniwersalnego kwestionariusza SF-36, do którego dodano 18 pytań specyficznych dla oceny MS. W skład skali MSQoL-54 wchodzi 52 pozycje zgrupowane w 12 podskalach i 2 pytania odrębne. Narzędzie odnosi się do: wpływu choroby, ogólnej satysfakcji z jakości życia, funkcji poznawczych, energii, bólu, funkcji seksualnych i sytuacji społecznej. Powszechnie stosowany jest również kwestionariusz funkcjonalnej oceny stwardnienia rozsianego (FAMS, ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) na podstawie którego ocenia się problemy takie jak: mobilność, objawy, stan emocjonalny, poziom satysfakcji, aktywność umysłową i zmęczenie oraz dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. W odpowiedzi na pytania chory ma możliwość wyboru jednej z pięciu ocen. Ważnym aspektem wymagającym oceny u pacjentów z MS jest również zmęczenie, definiowane jako uczucie wyczerpania pojawiające się bez związku z depresją czy osłabieniem siły mięśniowej. U 2/3 chorych na MS jest ono jednym z trzech głównych objawów. Do oceny zmęczenia opracowano ponad 30 skal, a jedną z najpowszechniej stosowanych jest Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS, ang. *Fatigue Severity Scale*), składająca się z 9 pozycji ocenianych w skali 7-punktowej, a wynik końcowy jest średnią arytmetyczną tych ocen [100–106].

Utrwalona progresja niesprawności (CDP)

Utrwalona progresja niesprawności (ang. *Confirmed Disability Progression* – CDP) to parametr używany w badaniach klinicznych do oceny progresji MS. Najczęściej definiowany jest jako pogorszenie niesprawności, oznaczające wzrost o 1 pkt na skali EDSS (lub o 0,5 pkt w przypadku pacjentów z początkową punktacją $\geq 5,5$) w dwóch następujących po sobie pomiarach, odległych od siebie zwykle o 3 lub 6 miesięcy (CDP12 i CDP24) [93].

Akumulacja niesprawności

Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA; ang. *confirmed disability accumulation*) definiowana jest jako wzrost niesprawności w stosunku do stanu wyjściowego, mierzony za pomocą EDSS (wzrost o $\geq 1,0$ pkt, jeśli EDSS wynosił wyjściowo $\leq 5,5$ punktu lub wzrost o $\geq 0,5$ punktu, jeśli EDSS wynosił wyjściowo $> 5,5$ punktu) lub wzrost o 20% lub więcej w teście T25FW lub wzrost o 20% lub więcej w teście 9HPT potwierdzony po ponad 12 lub ponad 24 tygodniach. W ramach CDA ocenia się także składowe punkty końcowe tj. pogorszenie zależne od rzutu (RAW; ang. *relapse-associated worsening*) w ramach którego ocenia się stan niesprawności w ciągu ≥ 90 dni od początku zdefiniowanego rzutu choroby. Drugą składową CAD jest progresja niezależna od wystąpienia rzutu (PIRA; ang. *progression independent of relapse activity*). W przypadku PIRA wyjściowa ocena niesprawności (wartości EDSS, T25FW lub 9HPT) ustalana jest 30 lub więcej dni po początku każdego rzutu (z pierwszą dostępną oceną w odpowiedniej skali ≥ 30 dni po rozpoczęciu nawrotu).

Roczna częstość rzutów MS (ARR)

Innym parametrem stosowanym szeroko w badaniach klinicznych jest roczny wskaźnik rzutów (ang. *Annualized Relapse Rate* – ARR). Służy on do oceny ilości rzutów, które pojawiły się w ciągu 1 roku trwania badania. Dodatkowo, niektóre badania kliniczne jako punkt końcowy raportują też zmianę punktową w skali EDSS (aczkolwiek takie podejście nie jest zalecane przez EMA [93]) lub czas, który upłynął do uzyskania konkretnego stopnia w skali EDSS.

Aktywność choroby

Ważnym narzędziem do pomiaru wyników leczenia MS jest złożony punkt końcowy mający na celu wykazanie braku oznak aktywności choroby (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA). Istotną cechą tego parametru jest jego wieloaspektowość – do oceny brany jest pod uwagę zarówno wynik na skali EDSS jak i częstotliwość rzutów oraz zmiany widoczne w obrazie MRI. NEDA zyskuje coraz większą popularność jako punkt końcowy w badaniach klinicznych, z uwagi na jej wysoką wartość predykcyjną dla progresji niesprawności (wynoszącą 78% po 7 latach). Wykazano również, iż wartość predykcyjna parametru NEDA jest wyższa niż poszczególne wartości predykcyjne każdego z komponentów [99].

Bezpieczeństwo terapii

W trakcie leczenia MS mogą wystąpić zdarzenia niepożądane. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjentki lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjentki, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [107].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 5.0 została opracowana w 2017 roku [108].

MRI

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) za klinicznie istotne punkty końcowe należy uznać punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności,
- przebiegu/nasilenia choroby,
- zależnej od zdrowia jakości życia,
- zdarzeń niepożądanych [109].

Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych dotyczących terapii MS powinny stanowić: ocena jakości życia pacjenta, zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia nieodwracalnej niesprawności oraz redukcja liczby rzutów choroby. Jako surogatowy punkt końcowy często wykorzystuje się ocenę aktywności choroby opartą o zmiany widoczne w obrazie MRI. Analizy badań klinicznych przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów z RRMS wykazały istotną statystycznie korelację pomiędzy występowaniem zmian obecnych w obrazie MRI a progresją niesprawności, pogorszeniem wyniku w skali EDSS czy występowaniem nawrotów MS (Tabela 8). W związku z powyższym obrazowanie MRI stanowi odpowiedni surogatowy punkt końcowy stosowany w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z RRMS [110–113].

Tabela 8.
Podsumowanie oceny zmian widocznych w obrazie MRI jako surogatowego punktu końcowego wśród pacjentów z RRMS

Źródło	Liczba badań / pacjentów	Wniosek
Petkau 2008 [110]	11 / 208*	Nie wykazano korelacji pomiędzy zmianami widocznymi w obrazie MRI po zastosowaniu środka kontrastującego a występowaniem nawrotów MS ($R^2 = \text{bd}$)
Sormani 2010 [111]	19 / 10 009	Korelacja pomiędzy zmianami obecnymi w obrazie MRI a progresją niesprawności była istotna statystycznie ($R^2 = 0,57$)
Sormani 2013a [112]	11 / 8 527	Korelacja pomiędzy zmianami obecnymi w obrazie MRI a pogorszeniem wyniku w skali EDSS była istotna statystycznie ($R^2 = 0,57$)
Sormani 2013b [113]	31 / 18 901	Korelacja pomiędzy zmianami obecnymi w obrazie MRI a występowaniem nawrotów MS była istotna statystycznie ($R^2 = 0,71$)

* W tym 132 pacjentów z RRMS.

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano 14 opracowań zawierających zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w RRMS. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji (rok aktualizacji)	Analizowany obszar	Ref.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS dotyczące leków modyfikujących przebieg choroby	[114]
	2020	Ocena skuteczności peginterferonu beta-1a w leczeniu RRMS	[115]
	2014 (2019)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS u dorosłych	[116]
	2019	Ocena skuteczności kladrybiny w leczeniu RRMS	[117]
	2018	Ocena skuteczności okrelizumabu w leczeniu RRMS	[118]
	2018	Ocena skuteczności interferonu beta i octanu glatirameru w leczeniu MS	[119]
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	2019	Zalecenia w zakresie leczenia i postępowania objawowego w MS	[120]
National Health Service (NHS)	2018 (2019)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS dotyczące leków modyfikujących przebieg choroby	[121]
American Academy of Neurology (AAN)	2018	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS u dorosłych dotyczące leków modyfikujących przebieg choroby	[85]
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)	2018	Zalecenia w zakresie leczenia farmakologicznego MS	[122]
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	2016	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[64]
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[123]
Haute Autorité de Santé (HAS)	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[124]
Grupa ParadigMS	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu RRMS	[125]

Zalecenia dotyczące okrelizumabu odnaleziono w najnowszych wytycznych ECTRIMS/EAN 2018, NHS 2019 oraz NICE 2018–2020. Okrelizumab jest wskazywany jako jeden z leków rekomendowanych w leczeniu RRMS. Zgodnie z wytycznymi NICE okrelizumab może być stosowany w przypadku, gdy leczenie alemtuzumabem jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie. W dokumencie NHS 2019 okrelizumab wymieniony był jako opcja terapeutyczna do rozważenia.

Z kolei wytyczneECTRIMS/EAN 2018 podkreślają, że wybór właściwej terapii (w tym okrelizumabu) zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku [114, 118, 121, 122]. W pozostałych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących okrelizumabu, z uwagi na fakt, że powstały w okresie przez rejestrację tego leku, która miała miejsce w 2018 roku [3].

W niniejszym rozdziale przedstawiono zatem zalecenia dotyczące pozostałych leków modyfikujących przebieg choroby w odniesieniu do I linii leczenia.

W zdecydowanej większości wytycznych jako terapię pierwszej linii dla pacjentów z RRMS zaleca się leczenie IFNB, Peg-IFN, GA, TERI lub DMF. Okrelizumab jako opcja do zastosowania w I linii leczenia wymieniany jest w dokumentach NHS (2019) iECTRIMS/EAN (2018). Brytyjska agencja NICE nie precyzuje z kolei linii leczenia, w której zaleca stosowanie OKR. Ponadto w dokumencie NHS 2019 opcje do rozważenia poza okrelizumabem stanowią także kladrybina oraz alemtuzumab. Leczenie kladrybiną dopuszczają także wytyczne NICE 2019, AAN 2018 orazECTRIMS/EAN 2018. Dodatkowo w części wytycznych alternatywnie dopuszcza się fingolimod [64, 85, 114, 115, 117–125].

Stosowane w leczeniu RRMS leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) charakteryzują się różnymi mechanizmami działania, w związku z czym różne leki mogą wykazywać różną skuteczność. Około 30% pacjentów otrzymujących leki modyfikujące przebieg choroby wykazuje odpowiedź na leczenie przez pierwsze 1–2 lata. Aby utrzymać odpowiedź na leczenie należy rozważyć zmianę na inny lek z grupy leków modyfikujących przebieg choroby. Zmianę leku można także wprowadzić w momencie, gdy pacjent stosował jeden lek przez długi okres, uzyskał efekt terapeutyczny a następnie wystąpił u niego nawrót choroby lub pojawiły się jej nowe ogniska (co najmniej po 1 roku stosowania DMT) [64, 85, 125]. Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów, u których występuje wyłącznie radiologiczna aktywność choroby pomimo stosowanego leczenia także można rozważyć zmianę leku w obrębie preparatów stosowanych w ramach I linii leczenia [64, 85, 125].

W związku z aktualną sytuacją pandemiczną, towarzystwa lub organizacje naukowe zajmujące się tematyką RRMS wydały zalecenia dotyczące postępowania uwzględniającego ryzyko zakażenia COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*). Polskie Towarzystwo Neurologiczne w swoich zaleceniach z 2021 roku dotyczących szczepienia przeciwko COVID-19 wskazuje, że u osób, u których planowane jest rozpoczęcie terapii okrelizumabem szczepionka powinna być podana w taki sposób, aby cykl szczepień zakończyć ponad miesiąc (około 4–6 tygodni) przed rozpoczęciem terapii [126]. Międzynarodowe wytyczne opracowane w 2021 roku przez MS International Federation skracają czas podania szczepionki przeciwko COVID-19 do 2–4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia okrelizumabu [127]. W sytuacji, gdy zaszczepienie chorego nie było możliwe przed rozpoczęciem leczenia, można rozważyć podanie szczepionki w trakcie terapii. Ze względu na mechanizmy immunologiczne najbardziej odpowiednim punktem czasowym szczepienia wydaje się okres pomiędzy 4 a 6 miesiącem lub co najmniej 3 miesiące (wytyczne MS International Federation) od

podania ostatniej dawki okrelizumabu tak, aby zakończyć cykl szczepień na około 4–6 tygodni przed podaniem kolejnej dawki leku [126, 127]. Jeśli stan kliniczny uniemożliwia podanie szczepienia według powyższych zasad, a korzyści płynące ze szczepienia są bardzo duże i wyraźnie przewyższają ewentualne ryzyko wystąpienia rzutu choroby, można rozważyć odroczenie podania kolejnej dawki leku, aby przeprowadzić pełny cykl szczepienia po 5–6 miesiącach od ostatniej dawki okrelizumabu. U chorych, którzy z jakichkolwiek przyczyn zakończyli terapię okrelizumabem, szczepienie najlepiej przeprowadzić po minimum 6 miesiącach od podania ostatniej dawki leku lub po potwierdzeniu repopulacji limfocytów B [126].

Tabela 10.
Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących I linii leczenia RRMS

Organizacja	Region	Zalecenia
NICE (2018–2020)	UK	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB (1a, 1b^a), Peg-IFN, GA, CLD, DMF, TERI • OKR (w przypadku, gdy ATZ jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni) – linia leczenia nie została sprecyzowana • W razie potrzeby należy stosować leczenie objawowe: leczenie zmęczenia, spastyczności, oscylopsji, bólu, zaburzeń funkcji poznawczych
PTN (2019)	Polska	<ul style="list-style-type: none"> • W razie potrzeby należy stosować leczenie objawowe: leczenie spastyczności, ataksji i drżenia, zespołu zmęczenia, zaburzeń zwieraczy dróg moczowych i przewodu pokarmowego, zaburzeń seksualnych, zespołów bólowych
NHS (2019)	UK	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB (1a, 1b^a), GA, DMF, TERI • Opcje do rozważenia: CLD, ATZ, OKR
AAN (2018)	USA	<ul style="list-style-type: none"> • Leki modyfikujące przebieg choroby • AZP, CLD (u pacjentów, którzy nie mają dostępu do innych leków modyfikujących przebieg choroby)
ECTRIMS/EAN (2018)	Europa	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecany wybór spośród następujących leków: IFNB (1a, 1b), Peg-IFN-1a, GA, TERI, DMF, CLD, FIN, DAC, NAT, OKR, ATZ w zależności od charakterystyki wyjściowej pacjenta, ciężkości/aktywności choroby, bezpieczeństwa i dostępności leku
PTN (2016)	Polska	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB, Peg-IFNB, GA, TERI, DMF
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich (2015)	UK	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB, Peg-IFNB, GA, TERI, DMF, FIN
HAS (2015)	Francja	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB, GA • alternatywnie leczenie doustne: TERI, DMF
ParadigMS (2015)	Europa, Bliski Wschód, Azja	<ul style="list-style-type: none"> • I linia: IFNB, GA, DMF, TERI

a) Rekomendowany jest wyłącznie produkt leczniczy Extavia®, natomiast nie rekomendowany jest produkt leczniczy Betaferon®.

b) Tylko w przypadku szybko postępującego, poważnego (*severe*) MS.

ATZ– alemtuzumab; AZP– azatiopryna; CLD– kładrybina; DMF– fumaran dimetylu; FIN– fingolimod; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; OKR – okrelizumab, Peg-IFN– pegylowany interferon; TERI– teryflunomid; DAC – daklizumab

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać z leczenia DMT refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych:

- Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35)
 - leczenie lub zmiana leków: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a albo teryflunomid,
- Program lekowy 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, G35)
 - leczenie fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem, okrelizumabem lub kładrybiną w tabletkach [4].

Program lekowy B.46 nie dotyczy populacji docelowej niniejszej analizy, tzn. pacjentów z RRMS leczonych w ramach I linii leczenia lub zmieniających terapię w obrębie refundowanych leków I linii. W związku z powyższym w dalszej części rozdziału omówiono wyłącznie program lekowy B.29. Technologie lekowe finansowane w ramach programu B.29, a także zasady leczenia w ramach tego programu lekowego przedstawiono poniżej (Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 11.
Technologie lekowe finansowane u pacjentów z MS w ramach programu lekowego B.29 [4]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Interferon beta-1b	Betaferon®	250 µg EOD	Rpz	100%
Interferon beta-1a (podawany domięśniowo)	Avonex®	30 µg QW	Rpz	100%
Interferon beta-1a (podawany podskórnym)	Rebif®	44 µg TIW	Rpz	100%
Octan glatirameru	Copaxone®	20 mg QD, 40 mg TIW	Rp	100%
	Remurel®	20 mg QD, 40 mg TIW	Rp	100%
Fumaran dimetylu	Tecfidera®	240 mg BID poprzedzone dawką inicjującą 120 mg BID	Rpz	100%
Peginterferon beta-1a	Plegridy®	125 µg Q2W poprzedzone dawkami inicjującymi 63 µg (dzień 0) i 94 µg (dzień 14.)	Rpz	100%
Teryflunomid	Aubagio®	14 mg QD	Rpz	100%

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku.

Tabela 12.
Zasady leczenia pacjentów z MS w ramach programu lekowego B.29 [4]

Kategoria	Opis
Kryteria kwalifikacji	<p>Do leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4 i 5 albo pacjenci spełniający kryterium 6.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 4) Brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru oraz wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu albo peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem; <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; <ol style="list-style-type: none"> 5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych; <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; 6) Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; b) pacjentów uprzednio leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu; c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.
Zamiana leków	<p>Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia objawów niepożądanych a bo • jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo • w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie dotyczącym określenia czasu leczenia w programie.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 2) Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji); 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> • 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub • 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach; 2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), • więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Kategoria	Opis
Kryteria kontynuacji leczenia w programie	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia i kryteriów nieskuteczności. • Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. • Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RRMS. Poszukiwano rekomendacji dotyczących okrelizumabu wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z: Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG) oraz Francji (HAS; (Tabela 13)).

Na stronie polskiej agencji HTA nie odnaleziono rekomendacji okrelizumabu odnoszącej się do populacji docelowej. Okrelizumab otrzymał natomiast pozytywną rekomendację finansową AOTMiT w populacji pacjentów z RRMS leczonych w II linii (rekomendacja z 2018 roku) oraz w populacji pacjentów z PPMS (rekomendacja z 2019 roku) [128, 129].

Wszystkie zagraniczne agencje HTA, których strony internetowe sprawdzono pozytywnie odniosły się do finansowania ze środków publicznych okrelizumabu w terapii RRMS. Odnaleziono rekomendacje, z wyjątkiem wydanej przez australijską PBAC, odnoszą się do dorosłych z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Populację w dokumencie PBAC stanowią dorośli z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 udokumentowanych ataków dysfunkcji neurologicznej uznanych za związane z MS w ciągu ostatnich 2 lat. Rekomendacje NICE i SMC są natomiast ograniczone są do pacjentów, u których alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni. Kanadyjska CADTH wydała pozytywną rekomendację pod warunkiem zagwarantowania pacjentowi opieki specjalisty z doświadczeniem w obszarze MS oraz redukcji ceny leku [118, 130–135].

Tabela 13
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii w populacji docelowej

Lek	Okrelizumab
AOTMiT	x ^a
NICE (2018)	PR: dorośli z RRMS z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, w przypadku, gdy alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni [118]
SMC (2018)	PR: dorośli z RRMS z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, w przypadku, gdy alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni [130]
CADTH (2018)	PR ^w : dorośli z RRMS z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, pod warunkiem, że pacjenci objęci są opieką specjalistów posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu MS i cena zostanie obniżona co najmniej o 50% [131]

Lek	Okrelizumab
PBAC (2017)	PR: dorośli z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 udokumentowanych ataków dysfunkcji neurologicznej uznanych za związane z MS w ciągu ostatnich 2 lat [132]
IQWiG (2018)	PR: dorośli z RRMS z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych [133, 134]
HAS (2018)	PR: dorośli z RRMS z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych [135]

PR – pozytywna rekomendacja; W – rekomendacja warunkowa

a) Przeprowadzono ocenę w populacji innej niż docelowa – RRMS po niepowodzeniu terapii lekami I linii oraz w populacji pacjentów PPMS [128, 129]

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Na podstawie danych zawartych w sprawozdaniach z działalności NFZ określono, że w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35) w 2019 roku najczęściej pacjentów stosowało fumaran dimetylu i interferon beta. Nieznacznie mniej chorych otrzymało octan glatirameru (Tabela 14) [136, 137].

Tabela 14.
Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [136, 137]

Substancja	Liczba pacjentów przyjmujących leki w programie		
	2018	2019	I połowa 2020 roku
IFNB-1b	3 380	3 013	2 588
IFNB-1a (IM)	1 196	1 114	1 324
IFNB-1a (SC)	1 766	1 551	969
GA	2 346	2 237	1 953
DMF	4 429	5 939	6 009
Peg-IFNB-1a	416	417	354
TERI	613	1 138	1 208

DMF– fumaran dimetylu; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); Peg-IFN– pegylowany interferon; SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); TERI– teryflunomid

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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]	[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 text]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”³, tj.:

- u chorych z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonald, będących w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (GD+) lub
- u chorych leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
 - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
 - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
 - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
 - więcej niż jednej nowej zmiany Gd (+), lub
 - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

6.2. Interwencja

- Okrelizumab (Ocrevus®) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.

6.3. Komparatory

Stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- Fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF)
- Interferon beta 1a podawany podskórnie 44 mcg TIW (IFNB-1a-SC)
- Interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM)
- Interferon beta 1b podawany podskórnie 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC)
- Pegylowany interferon beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a)
- Octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA)
- Teryflunomid 14 mg QD (TERI)

³ Aktualnego zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów z RRMS w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby, m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. Najnowsze wytyczne zawierają także rekomendacje odnośnie do terapii okrelizumabem.

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W Polsce terapie stosowane w RRMS refundowane są w ramach dwóch programów lekowych:

- B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35):
 - leczenie lub zmiana leków: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a albo teryflunomid,
- 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, G35):
 - leczenie fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem, okrelizumabem lub kladrybiną w tabletkach [4].

Populację docelową analiz HTA stanowią pacjenci uwzględnieni w programie lekowym B.29, a zatem komparatorami dla okrelizumabu są leki dostępne w tym programie. Terapie te w praktyce klinicznej będą zastępowane przez ocenianą interwencję, przez co stanowią technologie referencyjne w analizie klinicznej. Zgodnie z danymi NFZ, aktualnie najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest fumaran dimetylu (42-procentowy udział), drugim najczęściej stosowanym jest interferon beta 1b, następnie interferon beta 1a, octan glatirameru, teryflunomid, a najmniej chorych stosuje aktualnie pegylowany interferon beta (3-procentowy udział; Tabela 17).

Tabela 17.
Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w programie B.29 – dane NFZ

Substancja	Wszyscy pacjenci		Pacjenci nowo wchodzący lub zmieniający lek ^b	
	Liczba pacjentów ^a	Udział	Liczba pacjentów	Udział
IFNB-1a IM	1 324	9,19%	127	3,55%
IFNB-1a-SC	969	6,73%	151	4,22%
IFNB-1b-SC	2 588	17,97%	239	6,68%
GA	1 953	13,56%	384	10,73%
DMF	6 009	41,71%	1 988	55,53%
TERI	1 208	8,39%	592	16,54%
peg-IFNB-1a	354	2,46%	99	2,77%

a) Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.

b) Liczby pacjentów rozpoczynających terapię poszczególnymi lekami oszacowano na podstawie danych ze statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 i 2019 rok.

Natomiast program lekowy B.46 skierowany jest do pacjentów z RRMS uprzednio nieskutecznie leczonych w ramach programu B.29, a także chorym z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS lub PPMS i nie dotyczy populacji docelowej niniejszej analizy, tzn. pacjentów z RRMS leczonych w ramach I linii leczenia lub zmieniających terapię w obrębie refundowanych leków I linii. W związku z powyższym leki stosowane w obrębie programu B.46 (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina) nie stanowią komparatorów dla okrelizumabu.

6.4. Punkty końcowe

- Rzuty choroby oceniane jako:
 - Roczna częstość rzutów choroby (ARR)
 - Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby
- • Poziom niesprawności oceniany jako:
 - Progresa niesprawności utrwalona przez 12 tyg. (CDP12)
 - Progresa niesprawności utrwalona przez 24 tyg. (CDP24)
 - Utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg.
 - potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA)
 - pogorszenie zależne od rzutu (RAW)
 - progresja niezależna od występowania rzutu (PIRA)
- • Zmiany w obrazie MRI definiowane jako:
 - Brak zmian Gd+ w obrazie T1
 - Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
 - Liczba zmian Gd+ w obrazie T1
 - Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
 - Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1
 - Procentowa zmiana objętości mózgu
- • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD)
- • Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC)
- • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu i z powodu AE
- • Bezpieczeństwo terapii

W analizie skuteczności klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe o wysokiej istotności klinicznej, odzwierciedlające stan sprawności pacjentów oraz częstość rzutów choroby, które w sposób bezpośredni wpływają na pogorszenie stanu zdrowia i jakości życia chorego na RRMS. Zalecenia EMA odnoszące się do projektowania badań dotyczących terapii MS oraz konsensus ekspertów klinicznych z całego świata wskazują, iż utrwalona progresja niesprawności (CDP), zdefiniowana jako trwałe pogorszenie oceny EDSS o predefiniowaną wartość, w najlepszy sposób

odzwierciedla postęp choroby i stanowi najbardziej reprezentatywny parametr oceny skuteczności terapii przeciw RRMS [93, 140].

Zgodnie z wytycznymi EMA średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR) stanowi akceptowalny parametr w ocenie skuteczności. Ograniczeniem ARR są natomiast trudności w diagnostyce rzutów choroby, gdyż pogorszenie stanu zdrowia wynikające z infekcji, przegrzania lub stresu może być mylnie zakwalifikowane jako nawrót choroby [93]. Ponadto istotny wpływ na poprawność oceny ARR może mieć również utrzymanie podwójnego zaślepienia w trakcie badania, gdyż w przypadku braku zaślepienia lub odślepienia pacjenci otrzymujący placebo mogą wykazywać tendencję do częstszego raportowania nawrotów choroby niż osoby otrzymujące aktywne leczenie [140]. Mając na uwadze powyższe, ARR będzie oceniany jako dodatkowy parametr w ocenie skuteczności pomiędzy interwencjami.

Profil skuteczności okrelizumabu scharakteryzowany zostanie również w odniesieniu do innych parametrów odnoszących się do oceny pogorszenia sprawności (np.: średnia zmiana EDSS) lub wyników opartych na obrazowaniu MRI.

6.5. Metodologia

- Randomizowane badania kliniczne o przynajmniej 48-tygodniowym okresie obserwacji,
- badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr,
- przeglądy systematyczne.

Okres obserwacji

RRMS jest schorzeniem charakteryzującym się narastaniem stopnia niesprawności na skutek powtarzających się nawrotów chorobowych. W ocenie efektywności klinicznej terapii przeciw RRMS należy mieć na uwadze, że aktywność choroby, w tym częstotliwość nawrotów, a w konsekwencji również tempo narastania niesprawności u poszczególnych pacjentów nie jest stałe i może ulegać okresowym zmianom. Z tego powodu wytyczne EMA wskazują, iż badania kliniczne nad nowymi technologiami powinny obejmować okres wystarczająco długi by zaobserwowane wyniki w sposób wiarygodny odzwierciedlały efekt terapii. Zgodnie z wytycznymi EMA, do zaobserwowania efektów klinicznych może być potrzebny nawet 3-letni okres obserwacji [93]. Podczas, gdy ocena niewielkiej zmiany EDSS w krótkim okresie czasu może być obarczona błędem diagnozy lub odzwierciedlać fluktuacje stanu zdrowia chorego, to ocena CDP w trakcie długotrwałych badań, trwających co najmniej 1 rok, może w sposób adekwatny opisywać ryzyko akumulacji niesprawności [141, 142]. Mając na uwadze powyższe oraz ograniczoną dostępność badań prowadzonych w długim, kilkuletnim okresie obserwacji, do analizy klinicznej włączone zostaną badania, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 48 tygodni.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Okrelizumab

Grupa farmakoterapeutyczna:

Grupa selektywnych leków immunosupresyjnych (kod ATC: L04AA36) [3].

Mechanizm działania

Okrelizumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity* – CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione [3].

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [3].

Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego [3].

Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml w stężeniu 30 mg/ml. Końcowe stężenie leku po rozcieńczeniu wynosi około 1,2 mg/ml [3].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (*relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i

poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej [3].

Dawkowanie i sposób podawania

Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg. Kolejne dawki produktu leczniczego Ocrevus® to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnej z wcześniejszych infuzji produktu leczniczego Ocrevus®, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinny) wlewie. Pomiedzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Ocrevus® należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy [3].

Leczenie produktem leczniczym Ocrevus® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem [3].

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Ocrevus® konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem (dalsze kroki mające na celu zmniejszyć występowanie reakcji związanych z wlewem:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus®;
- lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus® [3].

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu produktu leczniczego Ocrevus® [3].

Dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego Ocrevus® [3].

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Ocrevus® jest podawany we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu produktu leczniczego Ocrevus® nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa [3].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, znane aktywne nowotwory złośliwe, pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności lub trwające aktualnie czynne zakażenie [3].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ocrevus® [3].

Tabela 18.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ocrevus® [3]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem ^a	zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenia

a) Objawy zgłoszone jako reakcje związane z wlewem występujące w ciągu 24 godzin od podania wlewu.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Ocrevus® (podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) otrzymał w dniu 8 stycznia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [3].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Ocrevus® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie podstępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35.)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Ocrevus® w Polsce jest Genentech Inc. (podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) [3].

7.2. Interferon beta-1a podawany podskórnie

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07) [143].

Mechanizm działania

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif® (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne [143].

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif® wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji. U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu. Dokładny mechanizm działania produktu Rebif® w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany [143].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, we wkładzie lub we wstrzykiwaczu [143].

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l [143].

Dostępne preparaty:

- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 22 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 44 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 8,8 mikrograma/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 22 mikrogramy/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,
- Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,
- Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [143].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rebif® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat [143].

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów [143].

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Rebif® podawany jest podskórnie, w postaci wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Rebif® zaleca się premedykację środkiem przeciwbólowym każdorazowo przed wykonaniem wstrzyknięcia oraz 24 h po każdym wstrzyknięciu [143].

Zalecana dawka początkowa wynosi 44 µg podawane podskórnie trzy razy w tygodniu. Pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek zaleca się zastosowanie mniejszej dawki wynoszącej 22 µg, podawanej trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę produktu leczniczego w czasie trwania terapii należy zwiększać stopniowo w celu zmniejszenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji. Leczenie produktem leczniczym Rebif® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego [143].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze [143].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rebif® [143].

Tabela 19.**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebif® [143]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, depresja, bezsenność, biegunka, wymioty, nudności, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, ból mięśni, ból stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Rebif® (podmiot odpowiedzialny Merck Europe B.V.) w dniu 4 maja 1998 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 4 maja 2008 roku [143].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Rebif® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Rebif® w Polsce jest Merck Serono S.p.A. (podmiot odpowiedzialny Merck Europe B.V.) [143].

7.3. Interferon beta-1a podawany domięśniowo

Grupa farmakoterapeutyczna

Interferony (kod ATC: L03AB07) [144].

Mechanizm działania

Produkt Avonex® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzono stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem Avonex®. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu Avonex®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w

surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Avonex® w SR odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR nie została do końca ustalona [144].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór [144].

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a [144].

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jednorazowego użytku zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a w roztworze o objętości 0,5 ml [144].

Wskazania do stosowania

Produkt Avonex® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; produkt leczniczy Avonex® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów;
- pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.

Produkt leczniczy Avonex® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR [144].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka wynosi 30 µg (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym podawana raz w tygodniu. W celu zmniejszenia występowania zdarzeń niepożądanych terapię produktem leczniczym można rozpocząć od dostosowywania dawki. Wówczas leczenie rozpoczyna się od ¼ lub ½ dawki początkowej, zwiększając cotygodniowo aż do osiągnięcia dawki całkowitej (30 µg / tydz.). Zaleca się premedykację lekiem przeciwbólowym o działaniu przeciwgorączkowym każdorazowo przed wstrzyknięciem produktu leczniczego oraz 24 h po każdym wstrzyknięciu w celu złagodzenia objawów grypopodobnych [144].

Po dwóch latach leczenia należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta. Decyzję o ewentualnym przedłużeniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Jeśli u pacjenta wystąpi przewlekły przebieg stwardnienia rozsianego należy natychmiast przerwać leczenie.

Produkt leczniczy podawany jest za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego jednorazowego użytku podawanego domięśniowo. Zalecanym miejscem do iniekcji jest górna, zewnętrzna powierzchnia uda. Cotygodniowo należy zmieniać miejsce iniekcji produktu leczniczego [144].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi [144].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Avonex® [144].

Tabela 20.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Avonex® [144]

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$)
ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się	zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, nagłe zaczerwienienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Avonex® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 13 marca 1997 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia, które ostatnio zostało przedłużone 13 marca 2007 roku [144].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Avonex® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Avonex® w Polsce jest Biogen Inc. (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [144].

7.4. Interferon beta-1b

Grupa farmakoterapeutyczna

Cytokiny, interferony, leki immunostymulujące (kod ATC: L03AB08) [86, 145].

Mechanizm działania

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 [86, 145].

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 [86, 145].

Postać farmaceutyczna

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej [86, 145].

Rekombinowany interferon beta-1b 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu [86, 145].

Wskazania do stosowania

Interferon beta-1b jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrozony 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 [86, 145].

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia interferonem beta-1b powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego [86, 145].

Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 250 µg podawana we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień. Na początku leczenia zaleca się stopniowe zwiększanie dawki produktu leczniczego, rozpoczynając od podania 62,5 µg (0,25 ml) podskórnie w dniu 1., 3. oraz 5. leczenia. Następnie w 7., 9. oraz 11. dniu należy podać 125 µg (0,5 ml), aż do osiągnięcia dawki końcowej wynoszącej 250 µg (1,0 ml) [86, 145].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi, pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby [86, 145].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Betaferon® oraz Extavia® [86, 145].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem beta-1b [86, 145]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
bóle stawów	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie, krwotok miesiączkowy

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Betaferon® (podmiot odpowiedzialny Bayer AG) otrzymał w dniu 30 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 31 stycznia 2006 roku [86].

Produkt leczniczy Extavia® (podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 20 maja 2008 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 maja 2012 roku [145].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Betaferon® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Produkt leczniczy Extavia® obecnie nie jest refundowany w Polsce [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Betaferon® w Polsce jest Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (podmiot odpowiedzialny Bayer AG) [86].
- Wytwórcą preparatu Extavia® w Polsce jest Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (podmiot odpowiedzialny Novartis Pharma GmbH) [145].

7.5. Peginterferon beta-1a

Grupa farmakoterapeutyczna

Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB13) [146].

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został w pełni poznany. Peginterferon wiąże się z receptorem interferonu typu I zapoczątkowując kaskadę reakcji prowadzącą do regulacji ekspresji genów odpowiedzi na interferon oraz pełni rolę mediatora w hamowaniu migracji komórek T przez barierę krew-mózg, oddziaływaniu na stężenie cytokin prozapalnych (IL-2, IL-12, TNF- α , TNF- γ) oraz przeciwzapalnych (IL-4, IL-10, IL-27) [146].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1 [146].

Dostępne preparaty:

- Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym,
- Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym,
- Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym [146].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [146].

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia peginterferonem beta-1a powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka wynosi 125 µg we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 2 tygodnie. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki od 63 µg w pierwszej dawce (dzień 0), następnie 94 µg w drugiej dawce (dzień 14.) aż do osiągnięcia dawki pełnej wynoszącej 125 µg w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę produktu leczniczego podaje się co 14 dni. Stopniowe zwiększanie dawki ma na celu zminimalizowanie wystąpienia objawów grypopodobnych, które mogą wystąpić po wdrożeniu terapii produktem leczniczym Plegridy®. Profilaktycznie zaleca się premedykację środkami przeciwgorączkowymi, przeciwzapalnymi oraz przeciwbólowymi [146].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, peginterferon lub którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze [146].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Plegridy® [146].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Plegridy® [146]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, choroba grypopodobna, gorączka, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie	depresja, nudności, wymioty, łysienie, świąd, hipertermia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, ból, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie temperatury ciała

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Plegridy® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 18 lipca 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25 marca 2019 roku [146].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Plegridy® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Plegridy® w Polsce jest Biogen Inc. (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [146].

7.6. Fumaran dimetylu

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (kod ATC: L04AX07) [87].

Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (*erythroid derived 2 like 2*)]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1;[NQO1]) [87].

Postać farmaceutyczna

Kapsułki dojelitowe, twarde [87].

Dostępne preparaty:

- Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki,
- Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki [87].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [87].

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia fumaranem dimetylu powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka początkowa wynosi **120 µg podawana dwa razy na dobę. Po upływie 7 dni zaleca się stopniowe zwiększanie dawki do 240 µg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy podawany jest doustnie, a kapsułkę należy połykać w całości wraz z posiłkiem** [87].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [87].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera® [87].

Tabela 23.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera® [87]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
nagle zaczerwienienie skóry, biegunka, nudności, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, obecność ciał ketonowych w moczu	zapalenie żołądka i jelit, limfopenia, leukopenia, uczucie pieczenia, uderzenia gorąca, wymioty, niestrawność, zapalenie żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, świąd, wysypka, rumień, białkomocz, uczucie gorąca, obecność albuminy w moczu, zmniejszenie liczby białych krwinek

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Tecfidera® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 30 stycznia 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 września 2018 roku [87].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Tecfidera® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Tecfidera® w Polsce jest Biogen (Denmark) Manufacturing ApS (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [87].

7.7. Octan glatirameru

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące (kod ATC: L03AX13) [147–152].

Mechanizm działania

Mechanizm, dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana [147–152].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [147–152].

Dostępne preparaty:

- Copaxone, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L,
- Copaxone, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 300 mOsmol/l,
- Remurel, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 265 mOsmol/l,
- Remurel, 40mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 300mOsmol/l,
- Glatiramer acetate Teva, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L,
- Glatiramer acetate Teva, 40mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 300mOsmol/L [147–152].

Wskazania do stosowania

Produkty lecznicze Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® wskazane są w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis, MS*) [147–152].

Produkty lecznicze Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® nie są wskazane u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [147–152].

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia octanem glatirameru powinna być pod ścisłą kontrolą lekarza neurologa oraz lekarza z doświadczeniem w leczeniu stwardnienia rozsianego [147–152].

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® wynosi 20 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (jedna ampułko-strzykawka) [148, 149, 152].

Produkt leczniczy Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® w dawce 40 mg zaleca się stosować we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu, z zachowaniem odstępów pomiędzy dawkami wynoszącym 48 h [147, 150, 151].

Decyzję o długotrwałym leczeniu powinny być rozpatrywane indywidualnie przez lekarza prowadzącego [147–152].

Należy poinstruować pacjentów w kwestii techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku. Pierwsza iniekcja powinna odbyć się pod nadzorem personelu medycznego. Należy każdorazowo

zmieniać miejsce iniekcji w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowych infekcji [147–152].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [147–152].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem octanem glatirameru [147–152].

Tabela 24.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych octanem glatirameru [147–152].

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenie, grypa, niepokój, lęk, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból	zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy, łagodny nowotwór skóry, nowotwór, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, nadwrażliwość, anoreksja, jadłowstręt, zwiększenie masy ciała, nerwowość, zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, podwójne widzenie, zaburzenia oczu, zaburzenia ucha, kołatania serca, częstoskurcz, kaszel, sezonowy nieżyt nosa, zaburzenia odbytniczo-odbytowe, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty, nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby, wylew podskórny lub dotkankowy, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry, pokrzywka, ból szyi, nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu, dreszcze, obrzęk twarzy, atrofia w miejscu wstrzyknięcia, reakcje miejscowe, obrzęk obwodowy, obrzęk, gorączka

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Copaxone® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH) otrzymał w dniu 31 marca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [151, 152].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkty lecznicze Copaxone® oraz Remurel® są obecnie finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Produkt leczniczy Glatiramer acetate Teva® obecnie nie jest finansowany w Polsce [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Copaxone® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH) [151, 152];
- Remurel® (podmiot odpowiedzialny Alvogen IPCo S.àr.l.) [149, 150];
- Glatiramer acetate Teva® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH) [147, 148].

7.8. Teryflunomid

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA31) [89].

Mechanizm działania

Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu -dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. *Dihydroorotate dehydrogenase*, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny *de novo*. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów [89].

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana (tabletki) [89].

Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej [89].

Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu [89].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aubagio® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis*, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym [89].

Dawkowanie i sposób podawania

Terapia teryflunomidem powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka początkowa teryflunomidu to 14 mg podawane raz na dobę. Produkt leczniczy przeznaczony jest do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować w całości, popijając wodą [89].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l;
- kobiety karmiące piersią;
- pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością;
- pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia;
- dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym [89].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Aubagio® [89].

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aubagio® [89]

Bardzo często ($\geq 10\%$)	Często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$)
ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), łysienie	grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, astenia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK)

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Aubagio® (podmiot odpowiedzialny Sanofi-Aventis Groupe) otrzymał w dniu 26 sierpnia 2013 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 28 maja 2018 roku [89].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku produkt leczniczy Aubagio® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [4].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

- Wytwórcą preparatu Aubagio® w Polsce jest Sanofi Winthrop Industrie (podmiot odpowiedzialny sanofi-aventis groupe) [89].

8. Bibliografia

1. Stwardnienie rozsiane. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/151119> (10.11.2020).
2. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133(7):1900–1913.
3. EMA. ChPL Ocrevus (okrelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf.
4. Ministerstwo Zdrowia. (2020) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/859bf3ee-0833-47da-aa30-e4596500dc78>.
5. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. (2019) Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 29:55–61.
6. WHO. ICD-10 Version:2016. Demyelinating diseases of the central nervous system (G35-G37). Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G35-G37>.
7. Kalinowska-Łyszczarz A. (2011) Wybrane czynniki neurotroficzne w odniesieniu do sprawności funkcji poznawczych oraz parametrów morfometrycznych mózgowia u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Dostęp: <https://www.wbc.poznan.pl/Content/197683/download/>.
8. Stasiótek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
9. Multiple Sclerosis Society of Canada. Nowozdiagnozowani na stwardnienie rozsiane - Fakty. Dostęp: https://dane.ptsr.org.pl/images/uploaded/menu2/347/attch/Nowozdiagnozowani-Fakty_SM.pdf.
10. MS Australia. Types of MS. Dostęp: <https://www.msaustralia.org.au/about-ms/types-ms> (6.11.2020).
11. Sicotte N. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsiałym: rola badań konwencjonalnych. Neurologia po dyplomie Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/536/original/35-43.pdf?1477056527>.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, i in. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83(3):278–286.
13. Multiple Sclerosis International Federation. (2013) Atlas of MS 2013. Dostęp: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.
14. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. (2011) Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(10):1132–1141.
15. Selmaj K. (2005) Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):99–105.
16. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. (2009) Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 15(5):627–631.
17. (2012) Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* 11(10):835.
18. NFZ. (2017) Dostępność do świadczeń związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych. Dostęp: <https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Odpowied%C5%BA%20z%20NFZ%20-%20leczenie%20SM%20-31%20maja%202017.pdf>.
19. AOTMiT. (2011) Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf.
20. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91–97.
21. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf.
22. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualności Neurologiczne* Dostęp:

- <http://neurologia.com.pl/index.php/wydawnictwa/2015-vol-15-no-2/polski-rejestr-chorych-na-stwardnienie-rozsiane-stan-obecny-perspektywy-i-problemy?aid=812>.
23. European Multiple Sclerosis Platform. (2015) MS Barometer 2015. Raising the voice of people with MS. Dostęp: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2017/02/BAROMETER-2015-Final-10.05.2017.pdf>.
 24. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 51(1):82–85.
 25. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. Aktualności Neurologiczne Dostęp: <http://www.neurologia.com.pl/index.php/wydawnictwa/2017-vol-17-no-1/pierwotnie-postepujaca-postac-stwardnienia-rozsianego-w-populacji-polskich-pacjentow?aid=915>.
 26. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego 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 G35)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf.
 27. ZUS. (2020) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://ps.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (19.10.2020).
 28. Kazibutowska Z. (2008) Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(A):45–46.
 29. Maciejowski M. (2015) Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 w terapii postaci rzutowej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego – wyniki badań klinicznych III fazy. Aktualności Neurologiczne Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjij4y6v8DsAhUylosKHRQ7ACcQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fpsjd.icm.edu.pl%2Fpsjd%2Felement%2Fbwmeta1.element.psjd-e99bb167-9acf-402b-b805-2c98ee5feb6f%2Fc%2F150-154_Neurologia_3_2015_Maciejowski_Okrelizumab.pdf&usq=AOvVaw0CJwvijdj7dn_RwP5FDE62.
 30. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. (2013) Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 6(3):161–173.
 31. Nylander A, Hafler DA. (2012) Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 122(4):1180–1188.
 32. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
 33. Bartosik-Psujek, Halina H. (2014) Current model of immunopathogenesis of multiple sclerosis – new therapeutic options. *Aktual Neurol* 14(2):117–123.
 34. Amey C. (2016) B Cell Targeted Therapy in Multiple Sclerosis – New Possibilities. *European Neurological Review*, 2016;11(Suppl.1):5–9.
 35. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. (2015) Risk Factors Associated with the Onset of Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2015:.
 36. Hollenbach JA, Oksenberg JR. (2015) The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 64:13–25.
 37. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov AV, Favorova OO. (2015) A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet* 134(11–12):1143–1162.
 38. Sutherland JM. (1956) Observations on the prevalence of multiple sclerosis in Northern Scotland. *Brain* 79(4):635–654.
 39. Miller JR. Stwardnienie rozsiane *Neurologia Merritta. Rowland LP., Kwieciński H., Kamińska AM.* Wrocław 2004.
 40. Pratt RTC, Compston ND, McALPINE D. (1951) Incidence of disseminated sclerosis and its significance. *Brain* 74(2):191–232.
 41. Kozubski W, Liberski PP. Stwardnienie rozsiane *Choroby układu nerwowego. Kozubski W., Liberski P.P.* Warszawa 2004.
 42. Hyllested K. (1956) Disseminated sclerosis in Denmark: prevalence and geographical distribution. Copenhagen: J Jørgensen.
 43. Mackay RP. (1950) The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Annals of Internal Medicine* 33(2):298–320.
 44. Mackay RP, Myrianthopoulos NC. (1958) Multiple Sclerosis in Twins and Their Relatives: Preliminary Report on a Genetic and Clinical Study. *AMA Arch Neuropsych* 80(6):667–674.
 45. Polvan N. (1958) Familial incidence of multiple sclerosis. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb* 15(1–4):224–228.
 46. Müller R. (1953) Genetic aspects of multiple sclerosis. *AMA Arch Neuropsych* 70(6):733–740.

47. Millar JH, Allison RS. (1954) Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 23(Suppl. 2):29–92.
48. Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.
49. Goodin DS. (2014) The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 122:231–266.
50. Wender M. Choroby demielinizacyjne *Podstawy kliniczne neurologii dla studentów medycyny, Mazur R., Kozubski W., Prusiński A. (Red.)* Warszawa 1998.
51. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. (2012) Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis: A Review with a Focus on Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 13(9):11718–11752.
52. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. (2013) Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One* 8(4):e61110.
53. Nicolò C, Di Sante G, Migliara G, Valentini MG, Piermattei A, Delogu G, Ria F. (2011) Intracellular bacteria can cause EAE in SJL mice or modify self-specific T cell repertoire. *Journal of the Neurological Sciences* 311(1):103–106.
54. Frykholm B. (2009) On the question of infectious aetiologies for multiple sclerosis, schizophrenia and the chronic fatigue syndrome and their treatment with antibiotics. *Medical Hypotheses* 72(6):736–739.
55. Beagley KW, Huston WM, Hansbro PM, Timms P. (2009) Chlamydial infection of immune cells: altered function and implications for disease. *Crit Rev Immunol* 29(4):275–305.
56. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. (2011) Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 6(1):.
57. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. (2015) Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 14(3):263–273.
58. Bartosik-Psujek H. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozszianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 8(2):76–83.
59. Siger M. (2006) Diagnostyka stwardnienia rozsianego metodą rezonansu magnetycznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2(1):48–56.
60. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozszianego. Kryteria diagnostyczne. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/kryteria_diagnostyczne,338.asp (19.10.2020).
61. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O’Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, i in. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2):292–302.
62. 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.
63. Rottlaender A, Kuerten S. (2015) Stepchild or Prodigy? Neuroprotection in Multiple Sclerosis (MS) Research. *International Journal of Molecular Sciences* 16(7):14850–14865.
64. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Rylewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozszianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
65. Garczyński W. (2016) Obraz kliniczny chorych na stwardnienie rozsziane w kontekście rehabilitacji opartej na objawach. Horyzonty współczesnej fizjoterapii Dostęp: <https://www.wseit.edu.pl/images/upload/monografie/2016/Obraz%20kliniczny%20chorych%20na%20stwardnienie%20rozsziane%20w%20kontek%20c5%9bcie%20rehabilitacji%20opartej%20na%20objawach.pdf>.
66. John Hopkins Medicine. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms/relapsing-remitting-multiple-sclerosis> (6.11.2020).
67. Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
68. Biogen. (2019) Stwardnienie rozsziane. Jak szybko rozpocząć leczenie. Dostęp: <http://sm24.pl/upload/2019/11/2019-11-18-broszura-sm-kolejki.pdf>.
69. Runmarker B, Andersen O. (1993) Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116 (Pt 1):117–134.
70. Kremenutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. (2006) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 129(Pt 3):584–594.
71. Bonek R, Maciejek Z. (2009) Naturalny przebieg stwardnienia rozszianego. Aktualności Neurologiczne Dostęp: <http://neurologia.com.pl/index.php/wydawnictwa/2009-vol-9-no-2/naturalny-przebieg-stwardnienia-rozszianego?aid=706>.

72. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1):133–146.
73. Vukusic S, Confavreux C. (2003) Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 206(2):135–137.
74. Wczesne objawy stwardnienia rozsianego | Neurologia Praktyczna. Dostęp: <https://neurologia-praktyczna.pl/a2308/Wczesne-objawy-stwardnienia-rozsianego.html/> (6.11.2020).
75. Raghavan K, Healy BC, Carruthers RL, Chitnis T. (2015) Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult Scler* 21(2):180–188.
76. Renoux C. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: odległe czynniki prognostyczne. Neurologia po dyplomie Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/553/original/26-35.pdf?1477043146>.
77. Maciejek Z. (2013) Stwardnienie rozsiane - Objawy kliniczne i przebieg choroby. Stwardnienie rozsiane. Lublin.
78. Cree B a. C, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines JL, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg JR, Hauser SL. (2004) Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 63(11):2039–2045.
79. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. (2009) Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 73(20):1616–1623.
80. Amato MP, Ponziani G. (2000) A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 21(4 Suppl 2):S831–838.
81. Stwardnienie rozsiane - pierwsze objawy, badania i rokowania. Dostęp: <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-neurologiczne,stwardnienie-rozsiane---pierwsze-objawy--badania-i-rokowania,artykul,1696246.html> (19.10.2020).
82. Mowry EM. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: wczesne czynniki prognostyczne. Neurologia po dyplomie Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/552/original/17-25.pdf?1477055648>.
83. Bartosik-Psujek H. (2009) Aktualne zasady terapii stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):126–131.
84. Selmaj K. (2005) Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):118–123.
85. Rae-Grant A. (2018) 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* 90(17):777–788.
86. ChPL Betaferon (interferon beta-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf.
87. ChPL Tecfidera (fumarany dimetylu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
88. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozsianego. Dostępne leki immunomodulujące. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/dostepne_leki_immunomodulujace,404.asp (20.10.2020).
89. ChPL Aubagio (teryflunomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf.
90. EMA. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf.
91. EMA. ChPL Mavenclad (kladrybina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf.
92. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozsianego. Leczenie immunosupresyjne. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/leczenie_immunosupresyjne,381.asp (20.10.2020).
93. EMA. (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
94. (2020) Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dostęp: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> (19.10.2020).
95. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452.
96. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Dostęp: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS> (19.10.2020).

97. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. (2012) Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 11(5):467–476.
98. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. (2014) Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:58.
99. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. (2017) Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 31(3):217–236.
100. Krupp LB. (2003) Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 17(4):225–234.
101. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J. (2004) Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 110(1):6–13.
102. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. (2004) The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 56(2):157–170.
103. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46(10):1121–1123.
104. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. (1995) A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 4(3):187–206.
105. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. (1997) Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 50(5):557–569.
106. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. (2005) Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 32(5):811–819.
107. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practice - Słownik. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1rozdzialgcp_20130419.pdf (17.8.2017).
108. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
109. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
110. Petkau J, Reingold S, Held U, Cutter G, Fleming T, Hughes M, Miller D, McFarland H, Wolinsky J. (2008) Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome for multiple sclerosis relapses. *Mult Scler* 14(6):770–778.
111. Sormani MP. (2010) Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis A meta-analytic approach. July 27, 2010; 75 (4). *Neurology* Dostęp: <https://n.neurology.org/content/75/4/302>.
112. Sormani MP. (2013) Chapter 8. MRI as a surrogate marker for clinical outcomes in multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ebo.12.509> (6.11.2020).
113. Sormani MP, Bruzzi P. (2013) MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 12(7):669–676.
114. NICE. (2020) Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Dostęp: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index>.
115. NICE. (2020) Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/resources/peginterferon-beta1a-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82609017256645>.
116. NICE. (2019) Multiple sclerosis in adults: management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>.
117. NICE. (2019) Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/resources/cladribine-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82608960149701>.
118. NICE. (2018) Ocrelizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869>.
119. NICE. (2018) Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527>.
120. Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W, Kalinowska A, Kułakowska A, Losy J, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Rejda K, Sarzyńska-Długosz I, Siger M, Zaborski J, Bartosik-Psujek H. (2019) Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 15(4):191–217.

121. NHS England. (2019) Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>.
122. Montalban X, Gold R, Thompson AJ. (2018)ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Dostęp: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/CME_article_February_2018.pdf.
123. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, Giovannoni G, Miller D, Rashid W, Schmierer K, Shehu A, Silber E, Young C, Zajicek J. (2015) Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 15(4):273–279.
124. HAS. (2015) Actes et prestations affection de longue duree. Sclerose en plaques. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf.
125. Gallo P, Van Wijmeersch B, ParadigMS Group. (2015) Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol* 22 Suppl 2:14–21.
126. (2021) Stanowisko Sekcji SM i Neuroimmunologii PTN ws.szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 chorych z SM. Dostęp: https://ptneuro.pl/pl/o_ptn/aktualnosci/stanowisko_sekcji_sm_i_neuroimmunologii_ptn_ws_szczepien_prze_ciwko_wirusowi_sars_cov_2_chorych_z_sm.
127. (2021) MS International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. Dostęp: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>.
128. AOTMiT. Rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/REK/RP_96_2018_Ocrevus.pdf.
129. AOTMiT. Rekomendacja nr1/2019 z dnia 9 stycznia 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10G.35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/REK/RP_1_2019_Ocrevus.pdf.
130. SMC. (2018) ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf>.
131. CADTH. (2018) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Ocrelizumab. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf.
132. PBAC. (2017) OCRELIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL, Ocrevus®, Roche Products Pty Limited. Public Summary Document - July 2017 PBAC Meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf>.
133. IQWiG. (2018) Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: file:///C:/Users/mwilk/AppData/Local/Temp/A18-06_Ocrelizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
134. IQWiG. (2018) Beschluss. des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf.
135. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Ocrelizumab. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16878_OCREVUS_PICins_SEP-R_avis2_CT16878_def.pdf.
136. (2020) IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
137. NFZ. (2020) Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html>.
140. Waubant EL, Goodkin DE. (1996) Assessing Efficacy in Clinical Trials of Treatments for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 6(6):462–473.
141. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. (2008) Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 71(9):624–631.

142. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. (2014) Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int* 2014:262350.
143. ChPL Rebif (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
144. ChPL Avonex (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf.
145. ChPL Extavia (interferon beta-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pl.pdf.
146. ChPL Plegridy (peginterferon-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf.
147. ChPL Glatiramer acetate Teva 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39896-c>.
148. ChPL Glatiramer acetate Teva 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39895-c>.
149. ChPL Remurel 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36741-c>.
150. ChPL Remurel 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37125-c>.
151. ChPL Copaxone 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33337-c>.
152. ChPL Copaxone 20 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17286-c>.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce.....	15
Tabela 2.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2018 zgodnie z danymi NFZ [21]	16
Tabela 3.	Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS	20
Tabela 4.	Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [58].....	22
Tabela 5.	Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów rozpoznania MS wg McDonalda [62].....	23
Tabela 6.	Czynniki prognostyczne w MS [77].....	27
Tabela 7.	Rozszerzona Skala Nieśprawności (EDSS) [95]	31
Tabela 8.	Podsumowanie oceny zmian widocznych w obrazie MRI jako surogatowego punktu końcowego wśród pacjentów z RRMS	35
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS	36
Tabela 10.	Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących I linii leczenia RRMS	38
Tabela 11.	Technologie lekowe finansowane u pacjentów z MS w ramach programu lekowego B.29 [4].....	39
Tabela 12.	Zasady leczenia pacjentów z MS w ramach programu lekowego B.29 [4].....	40
Tabela 13.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii w populacji docelowej.....	41
Tabela 14.	Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [135, 136].....	43
Tabela 15.	Liczba pacjentów z RRMS, którym zmieniono lek w ramach programu lekowego B.29 [137].....	44
Tabela 16.	Postępowanie stosowane po przerwaniu leczenia w ramach programu lekowego B.29 [138].....	45
Tabela 17.	Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w programie B.29 – dane NFZ	47
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ocrevus® [3].....	52
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebif® [142].....	55
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Avonex® [143].....	57
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem beta-1b [86, 144].....	59
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Plegridy® [145].....	62
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera® [87]	63
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych octanem glatirameru [146–151].....	66
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aubagio® [89].....	68
Tabela 26.	Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonalda [61] dla RRMS	79

Rysunki

Rysunek 1.	Potrzeby pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane.....	10
Rysunek 2.	Przebieg choroby w zależności od postaci MS (opracowanie własne na podstawie msaustralia.org.au [10].....	12
Rysunek 3.	Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby (opracowanie własne na podstawie Lublin 2014 [12])	14
Rysunek 4.	Etiopatogeneza MS. Opracowanie własne na podstawie [34].....	18
Rysunek 5.	Średni czas do osiągnięcia nieśprawności w zależności od postaci MS [75]	25

Wykresy

Wykres 1.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [27]	16
Wykres 2.	Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [27]	17
Wykres 3.	Przebieg MS w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (opracowanie własne na podstawie [2]	26
Wykres 4.	Substancje stosowane w terapii RRMS w ramach programu lekowego B.29 u pacjentów obecnie leczonych oraz włączonych po raz pierwszy [137]	44
Wykres 5.	Liczba zmian substancji stosowanych w terapii RRMS w ramach programu lekowego B.29 [137]	44

Aneks A. Kryteria diagnostyczne

A.1. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok

Tabela 26.
Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonald [61] dla RRMS

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania choroby
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian lub 1 zmiany i wcześniejszego rzutu	Brak
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany	<u>Wieloogniskowość rozumiana jako:</u> ≥1 zmiana T2 w ≥2 z 4 obszarów charakterystycznych dla MS ^a lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN
1 rzut choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	<u>Wieloczasowość rozumiana jako:</u> <ul style="list-style-type: none"> • równoczesna obecność bezobjawowych zmian Gd+ i gadolino- niezależnych bez względu na ramy czasowe lub • nowa zmiana/y T2 i/lub Gd+ na kolejnym MRI, niezależnie od czasu pomiędzy jednym i drugim badaniem lub • oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany (zespół izolowany klinicznie)	Wieloogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej

a) Z wykluczeniem zmian powodujących objawy z pnia mózgu lub rdzenia kręgowego.