

AESTIMO

Analiza Problemu Decyzyjnego

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Wersja 1.0
Kraków 2021

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.
[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 3 września 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G.35).....	21
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	24
2.3 Rozpoznanie	26
2.4 Przebieg naturalny i monitorowanie choroby.....	33
2.5 Rokowanie	39
2.6 Obraz kliniczny.....	41
2.7 Epidemiologia	44
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	49
2.9 Wpływ choroby na jakość życia	54
2.10 Leczenie stwardnienia rozsianego.....	56
2.10.1 Przestrzeganie zasad leczenia/stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (z ang. <i>adherence/compliance</i>).....	59
2.10.2 Wytyczne kliniczne.....	60
2.10.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe	60
2.10.2.1.1 Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN).....	60
2.10.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	63
2.10.2.2.1 Europejskie wytyczne leczenia SM - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/EAN).....	63
2.10.2.2.1 Amerykańskie wytyczne leczenia SM - American Academy of Neurology (AAN)..	64
2.10.2.2.1 <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	64
2.10.2.2.2 <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	65
2.10.2.2.3 National Health Service (NHS England).....	68
2.10.2.2.4 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF)	68

2.10.2.2.5	Publikacje przeglądowe prezentujące algorytmy leczenia stwardnienia rozsianego	70
2.10.2.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	71
2.11	Sposób finansowania leczenia stwardnienia rozsianego	74
2.12	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	81
3	Wybór populacji docelowej	84
4	Liczebność populacji docelowej	91
5	Opis ocenianej interwencji – MAVENCLAD® (kladrybina)	94
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	98
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	108
6	Rekomendacji agencji HTA	110
6.1	Rekomendacje AOTMiT	110
6.2	Rekomendacje zagraniczne	111
7	Dobór komparatorów	116
8	Dobór punktów końcowych	120
9	Zakres analiz	125
9.1	Analiza kliniczna	125
9.2	Analiza ekonomiczna	128
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	129
10	Załączniki	131
10.1	Opis komparatora – interferon beta-1a	131
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	136
10.2	Opis komparatora – interferon beta-1b	137
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	143
10.3	Opis komparatora – peginterferon beta-1a	144
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	151
10.4	Opis komparatora – octan glatirameru	152
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	154
10.5	Opis komparatora – fumaran dimetylu	155
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora	162
10.6	Opis komparatora – teryflunomid	163
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora	170

10.7	Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego	171
10.8	Aktualnie obowiązujące programy lekowe.....	176
10.9	Wnioskowany program lekowy	191
10.10	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów	197
10.11	Wkład autorów w opracowanie raportu	199
	Spis Tabel	200
	Piśmiennictwo	203

Wykaz skrótów

AMWF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ACTH	<i>Hormon adrenokortykotropowy (z ang. Adrenocorticotropic Hormone)</i>
AEs	<i>Zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events)</i>
AEs	<i>Zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events)</i>
AIDS	<i>Zespół nabytego braku odporności (z ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome)</i>
AIAT, ALT	<i>Aminotranseraza alaninowa</i>
ANZAN	<i>Australijsko-Nowozelandzkie Stowarzyszenie Neurologów (z ang. Australian and New Zealand Association of Neurologists)</i>
AOS	<i>Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna</i>
AOTMiT	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</i>
APD	<i>Analiza Problemu Decyzyjnego</i>
ARN	<i>Ostra martwica siatkówki (z ang. Acute Retinal Necrosis)</i>
ARR	<i>Roczny wskaźnik rzutów (z ang. Annual Relapse Rate)</i>
AspAT, AST	<i>Aminotransferaza asparaginianowa</i>
AUC	<i>Pole powierzchni pod krzywą (z ang. Area Under The Curve)</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BID	<i>Dwa razy dziennie</i>
BNO	<i>Blżej nie określono</i>
CADASIL	<i>Mózgowa autosomalna dominująca arteropatia z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (z ang. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy)</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD4+	<i>Antygeny różnicowania komórkowego (z ang. Cluster of Differentiation)</i>
CDMS	<i>Jawne klinicznie stwardnienie rozsiane (z ang. Clinically Definite Multiple Sclerosis)</i>
CEM-Cat	<i>Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego</i>
CI	<i>Przedział ufności (z ang. Confidence Interval)</i>
CIS	<i>Klinicznie izolowany zespół (z ang. Clinically Isolated Syndrome)</i>

CJD	<i>Choroba Creutzfeldta-Jakoba</i>
CMA	<i>Analiza minimalizacji kosztów (z ang. Cost-Minimization Analysis)</i>
Cmax	<i>Maksymalne stężenie leku</i>
CMRO	<i>Current Medical Research and Opinion</i>
CSF	<i>Płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. Cerebrospinal Fluid)</i>
CUA	<i>Analiza użyteczności kosztów (z ang. Cost-Utility Analysis)</i>
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DHO-DH	<i>Dehydrogenaza dihydroorotanowa (z ang. Dihydroorotate Dehydrogenase)</i>
DIS	<i>Wieloogniskowość (z ang. Dissemination in Space)</i>
DIT	<i>Wieloczasowość (z ang. Dissemination in Time)</i>
DMD	<i>Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. Disease Modifying Drugs)</i>
DNA	<i>Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. Deoxyribonucleic Acid)</i>
EAE	<i>Experimental Allergic Encephalomyelitis</i>
EBV	<i>Wirus Ebstein Barr</i>
EDSS	<i>Rozszerzona skala niesprawności ruchowe (z ang. Expanded Disability Status Scale)</i>
EMA	<i>Europejska Agencja Leków (z ang. European Medicines Agency)</i>
EMSE	<i>European Multiple Sclerosis Experts</i>
EMSP	<i>Europejska platforma stwardnienia rozlanego (z ang. European Multiple Sclerosis Platform)</i>
FAMS	<i>Kwestionariusz do oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym (z ang. Functional Assessment of Multiple Sclerosis)</i>
FDA	<i>Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. Food And Drug Administration)</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FSGS	<i>Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków (z ang. Focal Segmental Glomerulosclerosis)</i>
GA	<i>Octan glatirameru (z ang. Glatiramer Acetate)</i>
GKS	<i>Glikokortykosteroidy</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HDA	<i>Postać choroby o dużej aktywności (z ang. High Disease Activity)</i>
HERV	<i>Ludzki endogenny rethrowirus</i>
HHV-6	<i>Ludzki wirus herpes 6</i>
HIV	<i>Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. Human Immunodeficiency Virus)</i>
HRA	<i>Postać z wysokim wskaźnikiem rzutów choroby (z ang. High Relapsed Activity)</i>

HRA + DAT	Postać z wysokim wskaźnikiem rzutów choroby oraz aktywnością choroby pomimo leczenia (z ang. <i>High Relapsed Activity Plus Disease Activity on Treatment</i>)
HTA	Health Technology Assessment
HUS	Zespół hemolityczno-mocznicowy (z ang. <i>Haemolytic Uraemic Syndrome</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IQWiG	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (z ang. <i>Immune Restoration Inflammatory Syndrome</i>)
ITP	Immunologiczna plamica małopłytkowa (z ang. <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
JCV	Wirus Johna-Cunninghama
MAP	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis</i>
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>
MSIS-29	<i>Multiple Sclerosis Impact Scale-29</i>
MSQoL-54	<i>The Multiple Sclerosis Quality of Life</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NEDA	Brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (z ang. <i>No Evident Disease Activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHSCB	<i>National Health Service Commissioning Board</i>
NICE	<i>National Institute for Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PASAT	Test dodawania ze słuchu (z ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PRMS	Postać postępująca stwardnienia rozlanego z nakładającymi się rzutami choroby (z ang. <i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
PROs	Ocena wyników wg pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>

PTN	<i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne</i>
QALY	<i>Lata życia skorygowane o jakość (z ang. Quality-Adjusted Life Years)</i>
RCT	<i>Randomizowane badania kontrolne (z ang. Randomized Controlled Trials)</i>
RES	<i>Postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby MS (z ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis)</i>
RRMS	<i>Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)</i>
RMS	<i>Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (z ang. Relapsing Multiple Sclerosis)</i>
SDI	<i>utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (z ang. Sustained Disability Improvement)</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SIRT	<i>Terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej (z ang. Selective Immune Reconstitution Therapy)</i>
SM	<i>Stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis Multiplex)</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOT	<i>Postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie (z ang. Suboptimally Treated Multiple Sclerosis)</i>
SPMS	<i>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)</i>
TMA	<i>Mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. Thrombotic Microangiopathy)</i>
VZV	<i>Wirus ospy wietrznej i półpaśca</i>
WHO	<i>Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. World Health Organization)</i>
ZUS	<i>Zakład Ubezpieczeń Społecznych</i>

Streszczenie

Cel

Analiza problemu decyzyjnego stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do wykonania raportu HTA i obejmuje zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia. Niniejsza analiza wykonana została w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*),

[REDACTED]

[REDACTED], zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z uwzględnieniem polskiego kontekstu oceny, w szczególności w zakresie aktualnej praktyki klinicznej i danych kosztowych.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego o nieznaną etiologię. W Polsce

stwardnienie rozsiane dotyczy około 40-60/100 000 osób, 2-3 razy częściej kobiet. Objawy zwykle pojawiają się pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Wskaźnik zachorowalności na SM w latach 2010-2015 wynosił 4,5:100 000. W Polsce rocznie stwierdza się od 1300 do 2100 nowych przypadków, a zdecydowana ich większość (65-75%) dotyczy rzutowo-remisyjnej postaci choroby.

Jak wynika z badań epidemiologicznych w Polsce chorzy na SM żyją od 7 do 20 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej. Oszacowano, że średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do osiągnięcia niepełnosprawności uniemożliwiającej samodzielne poruszanie się to około 20 lat.

Stwardnienie rozsiane stanowi istotne źródło obciążeń społecznych i ekonomicznych, oraz znacząco wpływa na jakość życia chorych. Ważnym elementem obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego jest narastająca niesprawność ruchowa. Osoby, u których postawiono taką diagnozę są zwykle aktywne zawodowo, a rozpoznanie traktują w kategoriach wyroku. Osoby dotknięte chorobą borykają się z licznymi trudnościami w sferze fizycznej, jak również psychicznej i społecznej. Stwardnienie rozsiane dotyczy każdego aspektu egzystencji pacjenta, doprowadzając do niskiej samooceny i braku samoakceptacji. Deficyt sprawności fizycznej wpływa negatywnie na jakość życia człowieka i pogarsza się wraz z czasem trwania choroby. W ocenie jakości życia należy również uwzględnić liczne schorzenia współistniejące z SM, które w istotny sposób utrudniają codzienne funkcjonowanie.

Praktyka kliniczna

Leczenie stwardnienia rozsianego jest kompleksowe i składa się z leczenia objawowego rzutów choroby i leczenia modyfikującego naturalny przebieg choroby.

Leczenie objawowe opiera się na terapii spastyczności, osłabienia siły mięśniowej, drżenia i ataksji, bólu, zaburzeń oddawania moczu, zaparc, zaburzeń czynności seksualnych, psychicznych i funkcji poznawczych. Leczenie rzutu choroby opiera się na podawaniu GKS najczęściej w postaci metyloprednizolonu dożylnie. Celem takiego postępowania jest łagodzenie następstw nawrotu.

Obecnie nie istnieje lek, który umożliwiłby całkowite wyleczenie choroby. Celem obecnych terapii SM jest NEDA (z ang. *no evident disease activity*), czyli brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby zdefiniowany na podstawie kryteriów klinicznych i MRI. Brak rzutów choroby, utrzymującej się progresji niepełnosprawności i aktywności w MRI opisuje się jako NEDA-3. W leczeniu SM stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby stanowiące najlepszą strategię terapeutyczną. Celem powyższej terapii jest zmniejszenie częstości oraz ciężkości rzutów choroby oraz ograniczenie pojawiania się nowych zmian w OUN. Ponadto, DMD korzystnie wpływają na spowolnienie procesu postępu niepełnosprawności, a tym samym gwarantują pożądany obecnie efekt w postaci osiągnięcia optymalnej odpowiedzi na leczenie - brak klinicznych i rezonansowych cech aktywności choroby (NEDA).

Mimo dość dużego wachlarza opcji terapeutycznych w leczeniu SM, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna leczenia o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu

bezpieczeństwa, oraz o schemacie dawkowania i sposobie podawania, które zwiększyłyby wygodę pacjenta, przyczyniając się do niepominiowania dawek leku i utrzymania pacjenta na terapii.

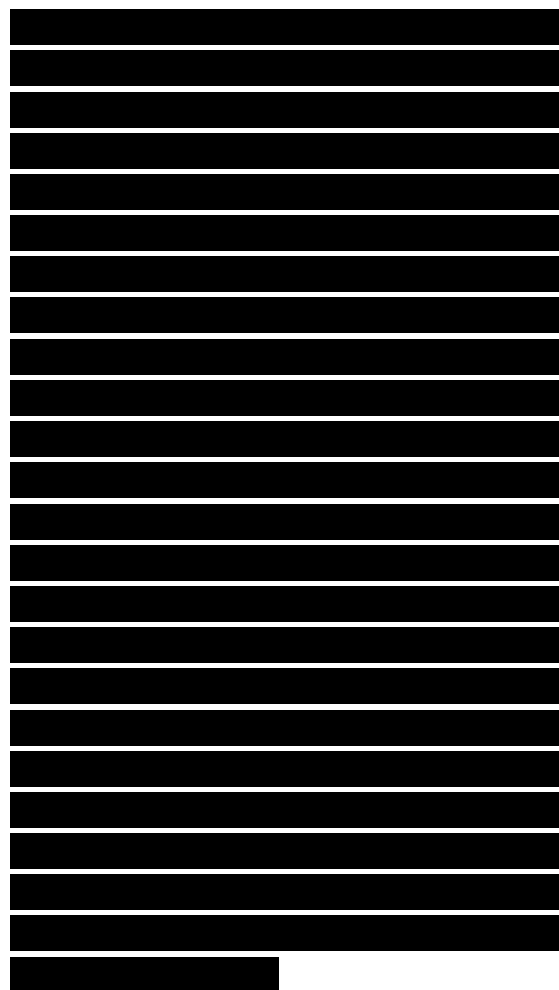
W leczeniu SM kluczowa jest możliwość indywidualizacji terapii – wybór opcji terapeutycznej wymaga zarówno uwzględnienia aktywności choroby, z rozważeniem skuteczności i bezpieczeństwa danego leku, jak i innych aspektów istotnych dla pacjenta jak np. plany rodzicielskie czy zawodowe.

Obecnie zaleca się, aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpoczynać już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju i zapobiega powstawaniu nieodwracalnych zmian. Zgodnie z coraz większą liczbą dowodów, moment włączenia terapii wysoce skutecznych ma długotrwały wpływ na neurologiczną niepełnosprawność chorego – włączenie terapii lekami z grupy *high-efficacy* powinno być rozpoczęte możliwie szybko, rozważone już nawet w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z aktywnym RRMS. W tradycyjnym modelu eskalacyjnym, leki z grupy wysoce skutecznych stosowane są dopiero po nieskutecznym leczeniu 1 linii, jednakże istnieje coraz więcej dowodów, opartych na analizach kohort pacjentów z badań klinicznych oraz analizach danych RWD, wskazujących na korzyści wynikające z terapii indukcyjnej z użyciem leków z grupy *high-efficacy*.

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w polskich warunkach odbywa się w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie stwardnienia rozsianego” i „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego”, stanowiące odpowiednio załącznik

B.29 i B.46 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Program lekowy B.29 dotyczy stosowania w ramach 1 linii leczenia interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. U chorych leczonych w ramach programu B.29 dopuszcza się zamianę leków 1 linii m.in. w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów: 1) liczba i ciężkość rzutów: a) ≥ 2 umiarkowanych rzutów lub b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach; 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: a) > 1 nowa zmiana Gd(+) lub b) > 2 nowe zmiany w sekwencji T2.

Program lekowy B.46 dotyczy stosowania tzw. leków wysoce skutecznych tj. 1) fingolimodu, 2) natalizumabu, 3) alemtuzumabu, 4) okrelizumabu i 5) kladrybiny w tabletkach w leczeniu rzutowej postaci SM – w ramach 2 linii leczenia, po całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia, czyli braku odpowiedzi na co najmniej roczny kurs leczenia jednym z leków 1 linii [wszystkie wskazane terapie] lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM (RES) [leczenie fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem lub kladrybiną w tabletkach] oraz chorych z rozpoznaniem pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego [terapia okrelizumabem]. Kryteria włączenia leczenia 2 linii oraz RES są bardziej restrykcyjne niż kryteria wynikające z charakterystyk produktów leczniczych refundowanych w programie lekowym B.46. Od wielu lat eksperci w dziedzinie leczenia SM w Polsce apelują o złagodzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia lekami wysoce skutecznymi – zgodnie z ChPL oraz aktualną wiedzą medyczną – oceniając aktualne kryteria kwalifikacji, w tym do terapii lekiem MAVENCLAD® jako zbyt restrykcyjne, uniemożliwiające skuteczne leczenie pacjentów z aktywną chorobą oraz indywidualizację terapii.



Oceniana interwencja

Interwencję stanowi kladrybina w tabletkach. (MAVENCLAD®) – lek do stosowania u dorosłych chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności (HDA).

Produkt leczniczy MAVENCLAD® jest doustnym lekiem stosowanym w terapii SM cechującym się długotrwałym efektem utrzymującym się co najmniej 4 lata z maksymalną długością terapii trwającą maksymalnie 20 dni. Po zakończeniu 2 cykli leczenia, nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach, a efekt terapii dla znaczącej części pacjentów może utrzymywać się nawet do 14 lat – jak wykazano w badaniu

CLASSIC-MS ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali dalsze leczenie w większości (ponad 80%) otrzymali leczenie z grupy leków 1 linii.

MAVENCLAD[®] charakteryzuje się innowacyjnym, selektywnym mechanizmem działania – w przeciwieństwie do innych dostępnych leków nie powoduje ciągłej immunosupresji, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia i zakażeń. Wywiera długotrwały efekt poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą – limfocyty T i B i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego (tzw. SIRT). Celem działania kladrybiny w tabletkach jest zaburzenie kaskady procesów immunologicznych, które doprowadzają do uszkodzenia osłonek otaczających komórki nerwowe w OUN.

W związku z unikalnym mechanizmem działania, *MAVENCLAD*[®] prowadzi do rekonstrukcji układu immunologicznego, dając szansę pacjentowi na życie bez terapii SM przez kilka kolejnych lat.

Dzięki korzystnemu schematowi dawkowania, wygodniejszemu z punktu widzenia pacjenta, chorzy mają szansę na bardziej rzetelne przestrzeganie zasad terapii, co bezpośrednio wpłynie na efekt leczenia. *MAVENCLAD*[®] odpowiada również na potrzebę usprawnienia leczenia chorych na SM zmniejszając częstość wizyt w szpitalu związanych z koniecznością leczenia i monitorowania terapii, co ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19.

MAVENCLAD[®] jest pierwszym i jedynym lekiem DMD, dla którego u pacjentów stosujących terapię tym lekiem, wykazano pełną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Wykazano, że u chorych stosujących *MAVENCLAD*[®] w czasie szczepienia

przeciw COVID-19 wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych. Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMDs wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19.

Zastosowanie leku *MAVENCLAD*[®] umożliwia planowanie rodziny, gdyż już po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki kladrybiny w tabletkach w roku 2., pacjentka może zdecydować się na posiadania dzieci.

Dobór populacji docelowej

W praktyce klinicznej, uwzględniając występującą sekwencję objawów i przebieg kliniczny, wyróżnia się następujące podstawowe postacie stwardnienia rozsianego:

- postać rzutowo-remisyjną, dotyczącą 85-90% chorych na początku choroby, z czasem postać przechodząca we wtórnie postępującą (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*);
- pierwotnie postępującą, występuje u około 10% pacjentów na początku choroby (PPMS, z ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*);
- wtórnie postępującą, poprzedzona RRMS, przejście w tą postać następuje po około 10-20 latach (SPMS, z ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi *MAVENCLAD*[®] jest przeznaczony do stosowania u dorosłych osób z rozpoznaniem **rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności**. **Postać rzutowa SM** charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby manifestujących się

objawami klinicznymi. W zakresie definicji rzutowego SM wyróżnia się pacjentów z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą postacią choroby z rzutami. Proponowany program lekowy dla leku MAVENCLAD® dotyczy tylko postaci rzutowo-remisyjnej SM.

Nie opracowano powszechnie przyjętej definicji choroby o dużej aktywności (HDA, z ang. *High Disease Activity*). Ogólną definicję postaci choroby o dużej aktywności przedstawiono w ChPL MAVENCLAD®, a także w analizie NICE dla kładrybiny w tabletkach i publikacjach *Giovannoni 2018 i Giovannoni 2019* – gdzie HDA zdefiniowano jako populację pacjentów z:

- jednym rzutem w poprzednim roku podczas stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby i co najmniej 1 zmianą w MRI w sekwencji T1 Gd(+) (wzmacniającą się kontrastem gadolinowym) lub co najmniej 9 zmianami w sekwencji T2 lub
- ≥ 2 rzutami choroby w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby

Populację docelową dla leku MAVENCLAD® definiują kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjenci z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dobór komparatorów

Obecnie pacjent leczony w ramach programu B.29, aby zmienić leczenie na któryś z leków wysoce skutecznych (w tym kładrybinę) musi wykazywać całkowitą nieskuteczność 1 linii leczenia i zostać włączony do programu lekowego B.46. Wszystkie leki w programie B.46 mają wspólne kryteria kwalifikacji do leczenia 2 linii RRMS lub RES RRMS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Chorzy nieleczeni w przypadku wystąpienia rzutu choroby (1 rzut) lub zmian w MRI (1 zmiana T1 Gd (+)) mogą zostać włączeni do programu B.29, natomiast gdy wystąpią u nich szybko rozwijająca się ciężka postać SM, definiowana jako obecność co najmniej 2 rzutów choroby oraz zmiany w MRI (2 zmiany T1 Gd(+) lub 3 nowe T2) trafiają do programu B.46. [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że komparatorami dla kladrybiny w tabletkach w ramach przedłożonych analiz będą leki refundowane w ramach programu B.29: interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid. Jako dodatkowy komparator należy przyjąć placebo celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w badaniach RCT, a także celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zakres analiz

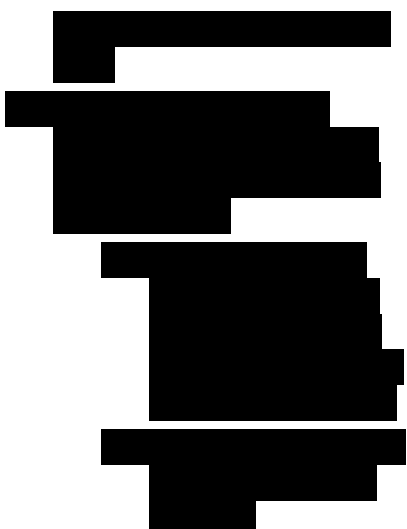
Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-

remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1. (Higgins 2020).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** –:
 - Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansu magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
 - Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;
 - Wiek od 18 roku życia
 - [REDACTED]

- 
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – kladrybina w tabletkach [CLA], dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego: dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w roku 3 i 4.
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – interferon beta 1a, interferon beta 1b, PEG interferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite, roczny wskaźnik rzutów (ARR), brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), pacjenci wolni od rzutów, czas do pierwszego rzutu, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3 i 6 miesięcy), aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, utrata objętości tkanki mózgowej, konieczność leczenia ratunkowego, jakość życia (PROs), zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, bezpieczeństwo.
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**

- **Kladrybina w tabletkach:** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań włączonych;
- **Porównanie pośrednie:** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (interferon beta, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo), oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kladrybina w tabletkach) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-*

Adjusted Life Years). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do opóźnienia progresji niepełnosprawności, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej, obejmującej m.in. koszty opieki nieformalnej i koszty utraconej produktywności związane z niezdolnością do pracy na skutek postępu niepełnosprawności.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania kładrybiny w tabletkach we wnioskowanym

wskazaniu oraz – w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający dostępność leczenia kładrybiną w tabletkach jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na aktualnie obowiązujących zasadach w ramach programu B.46; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po dodatkowym umieszczeniu produktu leczniczego MAVENCLAD® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii kładrybiną w tabletkach. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na

dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS, z ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*),

, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z uwzględnieniem polskiego kontekstu oceny, w szczególności w zakresie aktualnej praktyki klinicznej i danych kosztowych.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G.35)

Stwardnienie rozsiane (SM, z łac. *Sclerosis Multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii (Członkowska 2020).

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD-10) stwardnienie rozsiane określone jest kodem G.35. Rozpoznanie zawarte jest wśród chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, opatrzonych kodami G35-G37. Szczegółowa klasyfikacja wg ICD-10 podana jest w tabeli poniżej (ICD-10 2016).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2016).

ICD-10	Rozpoznanie
G35- G37	Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
G35	Stwardnienie rozsiane
G35.1	Stwardnienie rozsiane:
G35.11	Stwardnienie rozsiane bliżej nieokreślone (BNO)
G35.12	Stwardnienie rozsiane pnia mózgu

ICD-10	Rozpoznanie
G35.13	Stwardnienie rozsiane rdzenia kręgowego
G35.14	Rozsiane
G35.15	Stwardnienie rozsiane uogólnione
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G36.0	Zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (zespół Devica)
G36.1	Ostre i podostre krwotoczne zapalenie istoty białej mózgu (zespół Hursta)
G36.8	Inne określone rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu, nieokreślone
G36.9	Rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu, nieokreślone
G37	Inne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
	Stwardnienie rozlane:
G37.0	<ul style="list-style-type: none"> • przyosiowe zapalenie mózgu; • choroba Schildera.
G37.1	Środkowa demielinizacja ciała modzełowego
G37.2	Mielinoza środkowa mózgu
G37.3	Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego w przebiegu choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego: <ul style="list-style-type: none"> • ostre poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego BNO.
G37.4	Podostre martwicze zapalenie rdzenia kręgowego
G37.5	Stwardnienie koncentryczne (Baló)
G37.8	Inne określone choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego
G37.9	Choroby demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego, nieokreślone

Według klasyfikacji ICD-11 stwardnienie rozsiane opisywane jest kodem 8A40. Szczegóły dotyczące tej klasyfikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 (ICD-11 2021).

ICD-10	Rozpoznanie
8A40	Stwardnienie rozsiane
8A40.0	postać rzutowo-remisyjna stwardnienie rozsianego
8A40.1	postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
8A40.2	postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
8A40.Y	inne określone postaci stwardnienia rozsianego
8A40.Z	stwardnienie rozsiane, nieokreślone

Klasyfikacja kliniczna

W praktyce klinicznej, uwzględniając występującą sekwencję objawów i przebieg kliniczny, wyróżnia się następujące podstawowe postaci stwardnienia rozsianego (*Lublin 2014, Losy 2016, Członkowska 2020*):

- **postać rzutowo-remisyjną**, (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*), dotyczącą od ok. 65 do 75% chorych na początku choroby z czasem postać przechodząca we wtórnie postępującą;
- **pierwotnie postępującą**, (PPMS, z ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*), występującą u około 10% pacjentów na początku choroby;
- **wtórnie postępującą**, (SPMS, z ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) poprzedzoną RRMS, przejście w tą postać następuje po około 10-20 latach;

Wcześniej wyróżniano także postać **postępującą z nakładającymi się rzutami** (PRMS, z ang. *Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis*) w odniesieniu do pacjentów z progresją choroby od początku i nakładającymi się rzutami (PPMS + rzuty) (*Członkowska 2020*). Jednak obecnie, wystąpienie rzutu choroby w przypadku chorego z progresją objawów, od początku jest traktowane jako PPMS z aktywną chorobą. Natomiast przebieg bez rzutów, uznawany jest za PPMS bez aktywnej choroby, ale z progresją (*Lublin 2014*).

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi *MAVENCLAD*[®] jest przeznaczony do stosowania u dorosłych osób z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (*ChPL MAVENCLAD*[®] 2021). Postać rzutowa SM charakteryzuje się występowaniem rzutów choroby manifestujących się objawami klinicznymi (*NICE 2017a*). W zakresie definicji rzutowego SM wyróżnia się pacjentów z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą postacią choroby z rzutami (*EMA 2017*). Jak wspomniano, SPMS jest poprzedzone RRMS, z następującą stopniową progresją objawów neurologicznych z lub bez rzutów. Nie zdefiniowano jednoznacznych kryteriów przejścia RRMS w SPMS, rozpoznanie to jest stawiane retrospektywnie (*Lublin 2014*).

Populację docelową dla kładrybiny w tabletkach stanowią pacjenci z chorobą o **dużej aktywności** (HDA, z ang. *High Disease Activity*) potwierdzoną objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Ogólna definicja choroby o dużej aktywności została podana w Charakterystyce Produktu Leczniczego *MAVENCLAD*[®] i uwzględnia pacjentów spełniających poniższe kryteria:

- jeden rzut choroby w poprzednim roku i co najmniej jedna zmiana T1 Gd (+) lub ≥ 9 zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD (z ang. *Disease Modifying Drugs*);
- ≥ 2 rzutów w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia (*ChPL MAVENCLAD® 2021*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia choroby nie została do tej pory szczegółowo poznana. Wiele badań klinicznych wskazuje na pochodzenie autoimmunologiczne z wtórną neurodegeneracją (*Członkowska 2020*). Powszechnie uważa się, że u podłoża stwardnienia rozlanego leży zaburzenie kontroli i równowagi układu immunologicznego doprowadzające do aktywacji komórek T. W szczególności, znaczną rolę w patologicznym procesie przypisuje się swoistym dla białek mieliny, autoreaktywnym komórkom T CD4+, wytwarzającym interferon gamma (IFN gamma) albo interleukinę 17 (IL-17) (*Zawada 2012*).

Demielinizacja

Pomimo braku wystarczających dowodów pozwalających na precyzyjne określenie etiopatogenezy stwardnienia rozlanego, nie ma wątpliwości, że u podłoża tej choroby leży przede wszystkim demielinizacja. Ostry proces zapalny powoduje nadmierną agregację molekuł do śródbłonka kapilar mózgowych i rdzenia kręgowego, co pozwala leukocytom przekroczyć barierę krew-mózg oraz dostać się do tkanki ośrodkowego układu nerwowego. Limfocyty pochodzące z obwodowego układu krążenia są zaprogramowane do rozpoznawania antygenów mieliny. Po zapoczątkowaniu takiej kaskady zdarzeń dochodzi do aktywacji limfocytów T CD4+ i CD8+, co doprowadza do rozpoznawania przez nie epitopów składników podstawowych białek mieliny. W reakcji uczestniczą również cytokiny aktywujące makrofagi OUN. Makrofagi prezentują antygeny mieliny limfocytom T, co w dalszym ciągu nasila reakcję prozapalną. Kaskada tych reakcji doprowadza do kolejnej produkcji cytokin, chemokin i innych mediatorów zapalenia, jak tlenek azotu, które wzmacniają immunologiczną reakcję skierowaną przeciwko białkom mieliny, oligodendrocytom, a nawet aksonom. Ta skomplikowana reakcja skutkuje postępującą utratą mieliny i ekspozycją leżącego poniżej aksonu. Utrata osłonki utrudnia przewodnictwo potencjałów czynnościowych. Ostatecznie kliniczne objawy SM obrazują zmianę lub utratę przewodnictwa aksonalnego (*Frohman 2011*).

Czynniki genetyczne i środowiskowe

Wśród przyczyn SM należy wyróżnić wpływ czynników genetycznych związanych z układem HLA (z ang. *Human Leukocyte Antigens*), genów dla receptorów komórek T (TCR, z ang. *T-Cell Receptor*) oraz endogennych retrowirusów obecnych w ludzkim genomie (HERV, z ang. *Human Endogenous RetroVirus*). Obserwuje się znacznie częstsze występowanie tego schorzenia wśród krewnych. Około 10-15% przypadków SM występuje rodzinnie. Odnotowano kilka regionów DNA, które mogą być potencjalnie związane z rozwojem tej choroby. Szczególnie istotny związek zaobserwowano w przypadku genów głównego układu zgodności tkankowej klasy II chromosomu 6p21.3: HLA-DRB1*1501. W populacji kaukaskiej zwiększone ryzyko SM związane jest z haplotypem DR2: DR2a (DRB5*0101) i DR2b (DRB1*1501) (Zawada 2012). Uważa się, że w etiologii neurodegeneracji mogą brać udział także czynniki środowiskowe jak np. infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe, lokalizacja geograficzna oraz niedobór witaminy D3. Związek przyczynowo-skutkowy rozwoju SM wynikającego z infekcji nie został do końca wyjaśniony (Zawada 2012).

Infekcje bakteryjne

Przyczyną zaburzeń obserwowanych w SM, w odpowiedzi na infekcję bakteryjną, może być zjawisko mimikry molekularnej, w której antygen gospodarza jest mylnie rozpoznawany przez układ immunologiczny, jako obcy i rozpoczyna się kaskada reakcji doprowadzająca do rozwoju choroby. Wśród patogenów o potencjalnym związku z neurodegeneracją wyróżnia się *Chlamydia pneumoniae*. Bakteria posiada zdolność do zmiany funkcji immunologicznej komórki na korzyść utrzymywania się drobnoustroju w organizmie, co przyczynia się do progresji przewlekłych chorób zapalnych. Istnieje także możliwość asocjacji między infekcją bakterią *Porphyromonas gingivalis* a rozwojem chorób autoimmunologicznych. Zgodnie z teorią molekularnej mimikry podejrzewano również związek *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) z SM. Zdaniem niektórych badaczy istotne znaczenie w etiologii stwardnienia rozsianego może mieć zakażenie gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*), który produkuje superantygeny aktywujące nieswoiste komórki CD4+ mające zdolność do reakcji skierowanej na podstawowe białko mieliny (Zawada 2012).

Infekcje grzybicze

W badaniach analizujących związek między zakażeniami grzybiczymi a stwardnieniem rozsianym wykazano z kolei niszczący wpływ na astrocyty i oligodendrocyty OUN wywołany przez uwalniane toksyny,

doprowadzający do stopniowej degradacji układu nerwowego. Wyniki badań klinicznych dowiodły znaczenia drożdży *Candida* w patogenezie SM (Zawada 2012).

Infekcje wirusowe

W etiologii stwardnienia rozsianego doszukuje się także roli zakażenia wirusowego, które wywołuje odpowiedź immunologiczną doprowadzając do powstania plak demielinizacyjnych. Wśród potencjalnych patogenów odpowiedzialnych za uszkodzenia OUN najczęściej wymienia się zakażenie ludzkim wirusem herpes 6 (HHV-6), wirusem Ebsteina-Barra (EBV), wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz ludzkim endogennym retrowirusem (HERV). Wirus HHV 6 odpowiadający za aktywację subpopulacji limfocytów LiTh1 może odgrywać istotną rolę w pogorszeniu przebiegu SM. U pacjentów, którzy w dzieciństwie chorowali na mononukleozę zakaźną może dojść do ciągłej wirusowej reaktywacji EBV, co w konsekwencji jest podłożem immunopatologii doprowadzającej do stwardnienia rozsianego. Dane epidemiologiczne zwracają uwagę na duży odsetek pacjentów z ospą wietrzną lub półpaścem, u których następnie rozwinęło się SM. Patogen posiada szczególne cechy charakterystyczne jak np. długi okres utajenia oraz neurotropizm, które sugerują możliwość udziału wirusa w etiopatogenezie choroby. Ludzki endogenne retrowirus również może być czynnikiem sprawczym w chorobach o podłożu zapalnym. Stwierdzono dwa typy wirusów: HERV-H i HERV-W, których białka mają neuropatogenne działanie (Zawada 2012).

Niedobór witaminy D3

Uważa się, że w procesie demielinizacji może brać udział witamina D3, która wraz z lokalizacją geograficzną, a tym samym ze stopniem nasłonecznienia, może znacząco wpływać na progresję choroby. Istnieje koncepcja głosząca, że ryzyko wystąpienia SM koreluje z ekspozycją na promieniowanie słoneczne i stężeniem witaminy. Autorzy badań wykazali, że wśród pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, nawet we wczesnych fazach choroby, oznaczano niskie poziomy witaminy D3. Sugeruje się, że witamina ma wpływ na przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku przeciwzapalnym, szczególnie wzmacniając regulacyjną funkcjonalność komórek T (Zawada 2012).

2.3 Rozpoznanie

W diagnostyce stwardnienia rozsianego szczególną rolę pełni badanie rezonansu magnetycznego. Metoda ta charakteryzuje się dużą czułością, a przy jej użyciu możliwe jest uwidocznienie ognisk w mózgowiu u około 95% chorych na SM. Zmiany demielinizacyjne widoczne są najlepiej w sekwencji T2 i PD jako zwiększenie intensywności sygnału. Zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego mogą być obecne w

półkulach mózgu, mózdzku i pniu mózgu, a także ciele modzelowatym i rdzeniu kręgowym (*Bartosik-Psujek 2012*). W ramach diagnostyki stwardnienia rozlanego przeprowadza się także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie potencjałów wywołanych (*Tsang 2011*). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, z ang. *Cerebrospinal Fluid*) polega na badaniu ogólnym oraz oznaczeniu stężenia immunoglobulin G (IgG) i albumin w celu określenia indeksu IgG (w SM zwykle > 0,7). Ponadto, należy wykazać obecność lub brak prążków oligoklonalnej IgG. W zakresie diagnostyki stwardnienia rozlanego oznaczamy również poziom IgG i obecność prążków oligoklonalnych w surowicy krwi żyłnej. Wykazanie obecności prążków w CSF z równoczesnym brakiem we krwi żyłnej wskazuje na specyficzną dla układu nerwowego reakcję immunologiczną, która jest typowa dla stwardnienia rozlanego (ale nie patognomiczna) (*Bartosik-Psujek 2012*).

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny stwardnienia rozlanego oraz dynamiczny przebieg choroby, nie istnieje jeden test, który byłby wystarczająco dobry do postawienia pewnego rozpoznania. Konieczne stało się opracowanie schematu diagnostycznego uwzględniającego informacje kliniczne i laboratoryjne dotyczące pacjenta. Pierwsze kryteria diagnostyczne powstałe w celu uproszczenia rozpoznania SM zostały sformułowane w 1965 roku przez Schumachera. Autorzy publikacji wprowadzili, akceptowalną do dziś, zasadę rozlania objawów choroby w czasie i przestrzeni, charakterystyczną dla postaci rzutowo-remisyjnej (*Ziółkiewicz 2011*).

W 1983 roku Poser i wsp. sformułowali kryteria rozpoznania SM szeroko stosowane w praktyce klinicznej, oparte przede wszystkim na podstawie obserwacji klinicznej występowania kolejnych rzutów choroby. Kryteria definiowały pięć głównych grup rozpoznania: klinicznie pewne, rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (pewne SM), klinicznie prawdopodobne, rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (prawdopodobne SM) oraz brak możliwości rozpoznania SM (*Ziółkiewicz 2011*):

- **postać klinicznie pewna** – dwa oddzielne rzuty choroby i dwie klinicznie udokumentowane ogniska zmian demielinizacyjnych lub dwa rzuty choroby, klinicznie udokumentowane ognisko demielinizacyjne i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska zmian;
- **rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (pewne SM)** – dwa rzuty choroby; kliniczne lub parakliniczne udokumentowane ogniska zmian i obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym lub jeden rzut choroby, klinicznie udokumentowany dowód na dwa oddzielne ogniska zmian i obecność prążków oligoklonalnych lub jeden rzut choroby, kliniczny dowód na obecność jednego ogniska zmian i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska oraz stwierdzenie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym;

- **postać klinicznie prawdopodobna** – dwa rzuty choroby i klinicznie udokumentowane ognisko zmian lub jeden rzut choroby i klinicznie udokumentowane dwa oddzielne ogniska zmian lub jeden rzut choroby, klinicznie udokumentowane ognisko zmian i parakliniczny dowód na obecność innego ogniska zmian;
- **rozpoznanie wsparte badaniami laboratoryjnymi (prawdopodobne SM)** – dwa rzuty choroby i obecność prążków oligoklonalnych w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (*Poser 1983*).

Definicje podane przez Posera określały rzut choroby jako pojawienie się objawu lub zespołu objawów zaburzeń neurologicznych trwających dłużej niż 24 godziny, które mogły być subiektywne i zgłaszane przez pacjenta bez konieczności obiektywnego potwierdzenia przez lekarza. Objawy neurologiczne zaobserwowane podczas badania neurologicznego przeprowadzonego przez doświadczonego lekarza uznawano za kliniczny dowód obecności zmiany. Wykazanie, za pomocą różnych testów i procedur, obecności ognisk zmian w OUN, które nie powodują pojawienia się objawów klinicznych, ale które w przyszłości mogą spowodować zaburzenia neurologiczne, zdefiniowano jako parakliniczne dowody świadczące o obecności zmian w OUN. W tabeli poniżej podsumowano kryteria rozpoznania SM wg Posera (*Poser 1983*).

Tabela 3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg Posera (*Poser 1983*).

Kategoria	Rzuty (n)	Dowody kliniczne	Dowody parakliniczne	CSF OB/IgG [^]
Postać klinicznie definitywna SM				
A1	2	2		
A2	2	1 i	1	
SM rozpoznawany na podstawie badań laboratoryjnych – postać definitywna				
B1	2	1 lub	1	+
B2	1	2		+
B3	1	1 i	1	+
Postać prawdopodobna SM				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1 i	1	
SM rozpoznawany na podstawie badań laboratoryjnych – postać prawdopodobna				
D1	2			+

CSF płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *Cerebrospinal Fluid*);

OB. prążki oligoklonalne (z ang. *Oligoclonal Bands*);

IgG immunoglobulina G;

[^] prążki oligoklonalne lub podwyższony poziom IgG.

International Panel on MS Diagnosis (PANEL) w 2000 roku wydał nowe kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego sformułowane pod nadzorem W. Iana McDonalda. Pierwsze wydanie zostało opublikowane na łamach czasopisma *Annals of Neurology* w 2001 r., ale ze względu na nowe doniesienia naukowe dotyczące rozpoznawania SM, ponowne obrady Panelu odbyły się kolejno w 2005 i 2010 roku, czego efektem było opracowanie aktualizacji schematu diagnostycznego (Ziółkiewicz 2011). Ekspertsi uznali, że koncepcja oryginalnych kryteriów McDonalda z 2001 roku oraz późniejsza zaktualizowana wersja z 2005 roku są wciąż istotne i umożliwiają rozpoznanie stwardnienia rozsianego opierając się na obiektywnym uwidocznieniu rozsiania zmian w czasie i przestrzeni zarówno na podstawie samych danych klinicznych, jak i poprzez ostrożne i ustandaryzowane skojarzenie objawów klinicznych ze zmianami obrazowymi w MRI. Jednakże, obecnie Panel rekomenduje wdrożenie modyfikacji kryteriów McDonalda w odniesieniu do użycia i interpretacji kryteriów w obrazowaniu dla wieloczasowości (DIT, z ang. *dissemination in time*) i wielogniskowości (DIS, z ang. *dissemination in space*). Głównym celem powyższych zmian było uproszczenie procesu diagnostycznego ze zmniejszeniem liczby wymaganych badań MRI (Polman 2011). Dotychczas używane kryteria diagnostyczne dla stwardnienia rozsianego zostały opublikowane przez Polman *et al.* w 2010 roku. Doniesienia naukowe sugerowały, że aktualizacja może nie zapewniać już wiarygodnych wytycznych postępowania, dlatego eksperci podjęli próbę ich zweryfikowania.

Ostatnia publikacja kryteriów McDonalda została uaktualniona przez *International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis* w 2017 roku (Thompson 2018). Kryteria te opisują rozsianie w przestrzeni (DIS), ale też odnoszą się do rozsiania w czasie (DIT). Kryterium dla wielogniskowości stanowi wykazanie w badaniu rezonansu magnetycznego obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla SM (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym) (Thompson 2018).

Kryteria wieloczasowości SM oparte są przede wszystkim na obrazowaniu w MRI (Thompson 2018):

- jednoczesne pojawienie się zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego i niewykazujących takiego wzmocnienia, lub
- nowa zmiana hiperintensywna w sekwencji T2 lub wzmacniana po kontraście gadolinowym uwidoczniła w kontrolnym MRI w porównaniu z wyjściowym badaniem (Thompson 2018).

Aktualizacja kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 roku różni się od poprzednich wyróżnionymi poniżej punktami:

- 1) u pacjentów z obrazem klinicznym odpowiadającym postaci CIS (z ang. *Clinically Isolated Syndrome*) i spełniających kliniczne oraz rezonansowe kryteria rozsiania w czasie i przestrzeni, gdy nie istnieje inna przyczyna objawów, stwierdzenie specyficznych prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (przy braku innych nieprawidłowości w PMR) pozwala na postawienie rozpoznania stwardnienia rozsianego. Zalecenie stanowi dodatek do wcześniejszych kryteriów.
- 2) objawowe i bezobjawowe zmiany w MRI mogą być brane pod uwagę przy określaniu rozsiania w przestrzeni lub czasie. Zmiany w rezonansie dotyczące nerwu wzrokowego u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego wydają się być wyjątkami, a ze względu na niewystarczające dowody naukowe, nie mogą spełniać kryteriów McDonalda;
- 3) zmiany korowe i na pograniczu istoty białej i szarej (z ang. *juxtacortical*) spełniają kryteria rezonansowe dotyczące rozsiania w przestrzeni. Wg kryteriów z 2010 roku zmiany korowe nie spełniały założeń MRI dla rozsiania w przestrzeni;
- 4) kryteria diagnostyczne dla pierwotnie postępującej postaci SM z 2017 roku pozostały takie same jak z 2010 roku z wyjątkiem usunięcia rozróżnienia między objawowymi a bezobjawowymi zmianami w MRI i możliwości uwzględnienia korowych zmian;
- 5) w chwili rozpoznania należy określić tymczasowy przebieg choroby oraz jej aktywność w oparciu o dane z poprzedniego roku. Postać choroby powinna być okresowo poddawana ponownej ocenie w oparciu o aktualne informacje. Zalecenie stanowi dodatek do wcześniejszych kryteriów (*Thompson 2018*).

Tabela 4. Kryteria McDonalda (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego (*Thompson 2018*).

Objawy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie SM
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • ≥ 2 ogniska potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Nie są wymagane [^]
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym* 	Nie są wymagane [^]
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzuty • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazuje na różne lokalizacje zajęcia w OUN lub przez zmiany w MRI

Objawy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie SM
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • ≥ 2 ognisk potwierdzonych obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie czasowe manifestowane przez dodatkowy rzut choroby lub w MRI lub nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR
<ul style="list-style-type: none"> • 1 rzut • 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym 	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazuje na różne lokalizacje zajęcia OUN lub przez MRI oraz rozsianie w czasie manifestowane dodatkowym rzutem choroby lub w MRI lub nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR

[^] nie są wymagane dodatkowe badania do wykazania rozsiania w czasie i przestrzeni. Jednak, w przypadku niejasności powinno zostać przeprowadzone MRI rdzenia kręgowego lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;

^{*} jak również jednoznaczne dane z wcześniejszych badań dowodzące o wcześniejszym rzucie choroby dotyczącym zmiany w odrębnej lokalizacji anatomicznej;

Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U chorego z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia przedstawione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane” (Członkowska 2020).

Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego obrazuje rosnące znaczenie rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu tego schorzenia. Standardowe badanie MRI mózgowia i rdzenia kręgowego składa się z sekwencji przedstawiających różnice między poszczególnymi tkankami. W stwardnieniu rozsianym badanie rezonansu obejmuje ocenę obrazów w sekwencji T1 i T2-zależnych oraz po podaniu środka cieniującego. Obrazy T2-zależne mogą ujawnić patologiczne procesy przebiegające z obrzękiem. Opcja FLAIR (z ang. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), stanowiąca odmianę obrazowania T2, pozwala na uwidocznienie zmian okołokomorowych i przykomorowych, a także ułatwia dokładną ocenę liczby i objętości zmian. W ustaleniu rozpoznania i monitorowaniu efektów leczenia skuteczne jest badanie MRI po podaniu dożylnego środka cieniującego opartego na gadolinie, który odpowiada za skrócenie obrazowania T1-zależnego. Obecność czynnego procesu zapalnego związanego ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg powoduje, że zmiany po podaniu gadolinu mogą być widoczne jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. W celu ujednoczenia protokołu badania stosowanego w diagnostyce przy podejrzeniu choroby jak i w jej monitorowaniu, konsorcjum zrzeszające ośrodki zajmujące się SM uznało, jako kluczowe stosowanie odpowiednio silnego pola (co najmniej 1,5T) oraz wykonywanie przekrojów co 3 mm przy standardowym kącie nachylenia i bez odstępów (Sicotte 2012). Zarówno ostre jak i przewlekłe zmiany w stwardnieniu rozsianym są najlepiej widoczne przede wszystkim w sekwencji T2 i PD na przekroju strzałkowym. Ogniska zmian najczęściej mają charakter okrągły lub obły, a ich wielkość mieści się w zakresie od kilku milimetrów do >1 cm średnicy. Najczęściej zmiany SM są widoczne w istocie białej okołokomorowo (zajmując również ciało modzelowate), regionach korowo-

podkorowych i podnamiotowo. Samodzielne ogniska hiperintensywności, sąsiadujące z rogami dolnymi komory bocznej, stanowią często spotykane zjawisko rzadko towarzyszące innym chorobom. W tabeli poniżej zestawiono cechy zmian w mózgu charakterystyczne dla rozpoznania stwardnienia rozsianego (Fazekas 1999).

Tabela 5. Porównanie cech charakterystycznych zmian w mózgu w stwardnieniu rozsianym (Fazekas 1999, Potemkowski 2008).

Autor	Cecha
<i>Paty 1988</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 ogniska uszkodzenia istoty białej (o średnicy $\geq 3\text{mm}$) w obrazach T2-zależnych, lub • 3 ogniska, z których jedno umiejscowione jest przykomorowo.
<i>Fazekas 1988</i>	<p>trzy lub więcej ogniska hiperintensywne w obszarach T2-zależnych i przynajmniej dwie z cech charakterystycznych zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielkość $> 5\text{ mm}$; • sąsiedowanie z częścią środkową komory; • lokalizacja podnamiotowa.
<i>Barkhof 1997</i> (z modyfikacją Tintore 2000)	<ul style="list-style-type: none"> • przynajmniej jedna zmiana wzmacniająca po gadolinie; • przynajmniej jedna zmiana w okolicy podkorowej mózgu; • przynajmniej trzy zmiany w okolicy okołokomorowej; • przynajmniej jedna zmiana zlokalizowana podnamiotowo.

W przypadku występowania objawów klinicznych nasuwających podejrzenie SM lub stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w obrazie MRI, w różnicowaniu należy brać pod uwagę:

- zakażenia – bakteryjne (kiła, borelioza), wirusowe (HIV, HTLV I i II);
- choroby naczyń mózgowych – udar mózgu, układowe zapalenie naczyń (np. pierwotne jak choroba Behceta, lub wtórne jak w przebiegu np. toczenia rumieniowatego układowego, zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena i innych układowych chorób tkanki łącznej), malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, choroby mitochondrialne (np. MELAS), chorobę Fabry’ego, migrenę;
- niedokrwiennie uszkodzenie nerwu wzrokowego – związane lub niezwiązane z chorobą naczyń;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory – np. chłoniak, glejak, oponiak;
- sarkoidozę;
- leukodystrofie genetyczne – adrenoleukodystofię, leukodystrofię metachromatyczną, chorobę Alexandra, fenyloketonurię i wiele innych;

- związane z wiekiem zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola na obrazie MRI (Członkowska 2020).

2.4 Przebieg naturalny i monitorowanie choroby

Przebieg choroby

Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia, u 25% chorych postępuje stosunkowo łagodnie. Wyróżnia się kilka postaci stwardnienia rozsianego od których w dużej mierze zależy przebieg schorzenia, które w szczegółowy sposób zostały przedstawione w tabeli poniżej (Członkowska 2020, Losy 2016, Lublin 2014).

Tabela 6. Porównanie klasyfikacji postaci SM (Członkowska 2020, Losy 2016, Lublin 2014).

Podział	Postaci
Tradycyjny podział pod względem przebiegu klinicznego	<ul style="list-style-type: none"> • Rzutowo-remisyjna (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) – przebiegająca z rzutami choroby, dawniej nazywana nawracająco–zwalniającą. W przebiegu tej postaci występują okresy z różną aktywnością choroby, ale definiowana jest przez rzuty z następującą pełną remisją i stabilnym stanem neurologicznym między rzutami. W okresach między rzutami może występować jedynie minimalna progresja, a rzuty mogą pozostawiać pewną utrzymującą się niepełność. Dotyczy 80-95% chorych na początku choroby. Większość chorych po wielu latach przejdzie w postać SPMS. Aktywność choroby jest opisywana w konkretnym przedziale czasowym np. w okresie jednego roku, na podstawie obrazu klinicznego oraz MRI. Wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego lub nowych albo wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wskazuje na aktywną postać rzutowo–remisyjną. • Wtórnie postępująca (SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis) – jest kontynuacją postaci RRMS, po początkowych rzutach choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie się stanu neurologicznego i narastanie niepełnosprawności. W tym okresie systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji, może przebiegać także z rzutami (postać wtórnie postępująca z rzutami). Nie zdefiniowano jednoznacznych kryteriów przejścia RRMS w SPMS, rozpoznanie to jest stawiane retrospektywnie, przeważnie po 10-20 latach RRMS. • Pierwotnie postępująca (PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis) – stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego występujące od początku choroby, występuje u około 10% pacjentów, rozpoznanie jest stawiane na podstawie obserwacji stanu neurologicznego. • Postępująca z nakładającymi się rzutami (PRMS, z ang. Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) – stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego występujące od początku choroby z okresowymi rzutami (Członkowska 2020, Losy 2016), przy czym obecnie rzadko wyróżniana, a wystąpienie rzutu choroby w przypadku chorego z progresją objawów od początku jest traktowane jako PPMS z aktywną chorobą, natomiast przebieg bez rzutów jako PPMS bez aktywnej choroby, ale z progresją (Lublin 2014).

Podział	Postaci
Nowe definicje przebiegu SM zaproponowane w 2004 roku	<ul style="list-style-type: none"> • Postać aktywna – rozpoznawana na podstawie przebiegu klinicznego lub zmian neuroobrazowych w rezonansie magnetycznym. Progresa zmian obserwowana w MRI nie zawsze wiąże się z pogorszeniem stanu klinicznego. • Postać postępująca – oceniana na podstawie przebiegu klinicznego, nie zostały zdefiniowane jednoznaczne kryteria postępu choroby w badaniu rezonansu magnetycznego. • Postać pogarszająca się – oceniana na podstawie pogorszenia się sprawności w wyniku rzutów i postępowania choroby. • Potwierdzona niesprawność lub postęp choroby – pogorszenie stanu neurologicznego stwierdzone w określonym czasie (np. po 3, 6 lub 12 miesiącach).
Warianty SM	<ul style="list-style-type: none"> • Postać Marburga – szybko postępująca postać SM, prowadząca do pogorszenia neurologicznego i ciężkiej niesprawności w ciągu kilku dni lub miesięcy. • NMO (z ang. <i>Neuromyelitis Optica</i>) – zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych, dawniej nazywane chorobą Devica, obecnie traktowana jako odrębna jednostka chorobowa. Dochodzi do zapalenia nerwów wzrokowych z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego, które może pojawić się jednocześnie lub w odstępie nie więcej niż kilku miesięcy. Zapalenie nerwu wzrokowego może doprowadzić do całkowitej ślepoty. Nie stwierdza się charakterystycznych ognisk demielinizacyjnych w badaniu MRI mózgu. W postaci NMO obserwuje się ogniska demielinizacyjne na różnych poziomach rdzenia kręgowego obejmujących > 3 segmenty i szybko postępującą niesprawność. 1/3 chorych umiera z powodu zaburzeń oddychania krótko po wystąpieniu pierwszych objawów, u pozostałych choroba ma przebieg rzutowo-remisyjny, ale rokowanie jest gorsze niż w przypadku klasycznej postaci. W 70% można oznaczyć w surowicy przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 w klasie IgG.

Mając na uwadze przedstawione w tabeli postaci SM, w części z nich (RRMS, SPMS, PRMS) charakterystyczne dla przebiegu choroby są tzw. „rzuty”. Rzutem SM określa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, o czasie trwania powyżej 24 godzin i spowodowanie pogorszenia stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS (Członkowska 2020). Rzutom nie powinny towarzyszyć objawy gorączki czy infekcji. Jeżeli pogorszenie stanu neurologicznego jest związane z gorączką, infekcją, stresem lub innym czynnikiem to jest to tzw. „pseudorzut” i nie wymaga leczenia kortykosteroidami (Losy 2016). Objawy pojawiające się w czasie rzutu mogą przeminąć całkowicie (RRMS), często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zauważalny ubytek neurologiczny. Następne rzuty często prowadzą do narastania niesprawności (SPMS). W diagnostyce różnicowej rzutów SM należy wziąć pod uwagę inne przyczyny pogorszenia stanu neurologicznego jak np. zakażenie, przegrzanie, nadmierny wysiłek fizyczny itd. W 85% przypadków SM rozpoczyna się od postaci rzutowo-remisyjnej, u 20-30% chorych pojawiają się jedynie rzuty choroby, a u pozostałych z czasem może rozwinąć się postać wtórnie postępująca (Członkowska 2020).

Pierwsze objawy pojawiające się u chorego składają się na zespół neurologiczny nazywany jako CIS, tj. zespół klinicznie izolowany. Może on przybierać postać izolowanego objawu ogniskowego (75%) lub kilku, wielogniskowych objawów jednocześnie (25%). W większości przypadków (80-90%) można

zaobserwować zmiany demielinizacyjne w badaniu rezonansu magnetycznego, które lokalizacyjnie odpowiadają objawom klinicznym. Ponadto, możliwe jest występowanie niemych klinicznie ognisk w mózgu u 60-70% chorych i rdzeniu kręgowym u 30% pacjentów. Typowy klinicznie CIS to jednostronne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wśród CIS wyróżnia się postać aktywną i nieaktywną. W nieaktywnej występuje typowy zespół neurologiczny bez stwierdzenia aktywności w badaniu MRI. Z kolei postać aktywna CIS charakteryzuje się wzmocnieniem typowych zmian demielinizacyjnych po podaniu kontrastu gadolinowego w MRI (Losy 2016).

Aktywność choroby

Duża aktywność choroby jest definiowana przez aktywność kliniczną – wystąpienie rzutów powodujących niesprawność oraz aktywność rezonansową w MRI – obecność zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu w sekwencji T1 (wzmocnienie kontrastem gadolinowym świadczy o aktywnym procesie) lub pojawieniu się nowych zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2. Nie opracowano jednolitych definicji dużej aktywności, ponadto te stosowane w praktyce klinicznej lub badaniach klinicznych ulegały zmianom na przestrzeni ostatnich lat.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego MAVENCLAD® podano definicję populacji chorych z SM o dużej aktywności choroby, która uwzględnia pacjentów (ChPL MAVENCLAD® 2018):

- z jednym rzutem w poprzednim roku i co najmniej jedną zmianą T1 Gd (+) lub ≥ 9 zmianami T2 podczas leczenia innymi produktami DMD;
- z ≥ 2 rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia (ChPL MAVENCLAD® 2021).

W programie lekowym dla nowego wskazania refundacyjnego leku MAVENCLAD® zaproponowano kryteria kwalifikacji zgodne z powyższą definicją podaną w ChPL.

Polskie Towarzystwo Neurologiczne wyróżnia dwie podgrupy z dużą aktywnością choroby, w zależności od stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby, na podstawie oceny kryteriów klinicznych i wyników diagnostyki obrazowej (Losy 2016):

- **choroba o aktywności pomimo leczenia** (HDA, z ang. *High Disease Activity Despite Therapy*) odpowiada populacji SOT (SOT, z ang. *Suboptimally Treated Multiple Sclerosis*), która dotyczy

postaci SM niereagującej na pełen, trwający minimum rok, cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby (DMD). Wg polskich ekspertów za brak odpowiedzi terapeutycznej, kwalifikujący do wdrożenia terapii 2 linii, można uznać sytuację, w której pomimo rocznego leczenia obserwuje się zarówno aktywność kliniczną, jak i rezonansową (≥ 1 rzut choroby i ≥ 1 nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub 2 nowe zmiany T2-zależne) – taka definicja choroby o „dużej aktywności pomimo leczenia” odbiega od kryteriów kwalifikacji do leczenia 2 linii w ramach programu B.46 obowiązującego w warunkach polskich, jednak jest zgodna z programem lekowym przewidzianym dla ocenianej interwencji (MAVENCLAD®).

- **postać agresywna SM (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*)** – jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI – w programie lekowym nazwana „**szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby**”.

W raporcie NICE dotyczącym oceny kladrybiny w tabletkach zaakceptowano ogólną definicję populacji HDA, analogiczną do przedstawionej w badaniu *CLARITY*. Do podgrupy pacjentów z chorobą o dużej aktywności (HDA, z ang. *High Disease Activity*) zaliczono (NICE 2019):

- chorych z 2 rzutami w poprzednim roku, bez względu na stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby (akceptując, że obejmuje ona potencjalnie chorych bez dowodów na obecność ogniska wzmacniającego się gadolinem oraz, że taka definicja była stosowana przy ocenie innych technologii), **lub**
- chorych, z co najmniej 1 rzutem w poprzednim roku podczas stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby i co najmniej 1 zmianą w MRI w sekwencji T1 wzmacniającą się kontrastem gadolinowym lub co najmniej 9 zmianami w sekwencji T2.

Autorzy publikacji *Giovanonni et al.*, prezentującej wyniki badania *CLARITY* w podgrupach chorych z dużą aktywnością choroby, wyróżniają ponadto subpopulację:

- HRA (z ang. *High Relapse Activity*) – populacja HRA dotyczy pacjentów, u których stwierdzono ≥ 2 rzutów choroby w ciągu ostatniego roku niezależnie od stosowania leczenia modyfikującego przebieg choroby (bez względu na zmiany rezonansowe), przy czym nie włączono do tej

podgrupy chorych spełniających kryterium DAT - ≥ 1 rzut choroby w ostatnim roku podczas leczenia DMD **oraz** ≥ 1 zmiana Gd(+) w T1 MRI lub ≥ 9 zmian T2 w MRI.

- HRA+DAT (z ang. *Disease Activity on Treatment*) – populację HRA+DAT stanowią chorzy, u których zaobserwowano ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatniego roku, niezależnie od leczenia DMD, oraz pacjenci ze stwierdzonym ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas leczenia DMD **oraz** ≥ 1 zmianą Gd(+) w T1 MRI lub ≥ 9 zmian T2 w MRI, tak zdefiniowana populacja odpowiada podgrupie HDA zdefiniowanej w NICE (*Giovanonni 2018, Giovanonni 2019, NICE 2019*).

Monitorowanie choroby

W celu monitorowania postępu choroby stosuje się skalę obejmującą ocenę niesprawności (EDSS) w zakresie ośmiu układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych (*Członkowska 2020*). Szczegółowe przedstawienie skali znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (*Członkowska 2020*).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność

Punkty	Ocena niesprawności
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon (Walczak 2008).

Drugą, stosunkowo często wykorzystywaną skalą jest MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) służącą do oceny układu ruchowego i funkcji poznawczych (Walczak 2008):

- **test szybkości chodu (T25FW)** – ocenia funkcje motoryczne kończyn dolnych, przeprowadzany na odcinku 7,5 m (25 stóp);
- **test 9-hole peg** – badanie ruchomości kończyn górnych, polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach;
- **test dodawania ze słuchu (PASAT, z ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*)** – ocena funkcji poznawczych (Walczak 2008).

W celu monitorowania pacjentów zdarza się korzystać z oceny niepełnosprawności przeprowadzonej przez samego chorego **MSIS – 29** (ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*). Arkusz zawiera 29 pytań dotyczących zaburzeń funkcji ruchowych kończyn, narządu wzroku, układu czuciowego, koordynacji, równowagi, chodu, funkcji zwieraczy i seksualnych. Każde z zaburzeń klasyfikowane jest w pięciostopniowej skali, w której 1 oznacza brak zaburzeń, a 5 – maksymalnie nasilenie zaburzeń (Walczak 2008). Wśród

29 pytań kwestionariusza 20 dotyczy stanu fizycznego, a 9 stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie 0 do 100 punktów. Uzyskanie > 100 punktów świadczy o obniżonej jakości życia (Hobart 2001).

Ważnym elementem monitorowania przebiegu stwardnienia rozsianego jest śledzenie zmian w jakości życia chorych. Dostępne obecnie narzędzia opierają się na ocenie psychologicznego i fizycznego funkcjonowania chorego przy użyciu kwestionariuszy: **SF – 36** (ang. *36-item Short Form Health Status Survey*), **MSQOL – 54** (ang. *The Multiple Sclerosis Quality Of Life – 54*), **FAMS** (ang. *The Functional Assessment Of Multiple Sclerosis Quality Of Life Instrument*), **MSIS – 29** (ang. *The Multiple Sclerosis Impact Scale*) (Gulick 2011).

Kwestionariusz SF – 36 dotyczy zaburzeń w ośmiu głównych domenach funkcjonowania pacjentów. Konstrukcja ankiety składa się z 36 pytań o zaburzenia życia fizycznego, psychicznego i socjalnego. Punkty przyznawane się w zakresie od 0 do 100, z wyższym wynikiem wskazującym na najlepszą jakość życia (Ware 1998).

Skala oceny jakości życia **MSQoL – 54** została opisana w celu określenia jakości życia skorygowanego o stan zdrowotny u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Skala powstała na bazie SF-36 poprzez dodanie kilku pytań. Składa się z dwóch podsumowanych wyników, w których jedna część dotyczy zdrowia fizycznego, a druga zdrowia psychicznego. Wyróżnia się 12 podskal dotyczących funkcjonowania fizycznego, wpływu zdrowia fizycznego i psychicznego na życie, bólu, dobrego samopoczucia, energii, poczucia własnego zdrowia, poczucia zagrożonego zdrowia, funkcji poznawczych, seksualnych, ogólnej satysfakcji z życia i sytuacji socjalnej (Vickrey 1995).

Kolejną specyficzną skalą dla stwardnienia rozsianego jest kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym (FAMS, z ang. *Functional Assessment Of Multiple Sclerosis*). Skala została opracowana w 1996 roku. Obecnie składa się z 44 pytań pogrupowanych w cztery subskale dotyczące: ruchomości, objawów, dobrego samopoczucia, ogólnego zadowolenia, zmęczenia i funkcjonowania w rodzinie i społeczeństwie (Kossowska 2004).

2.5 Rokowanie

Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie w tej jednostce jest trudne do zdefiniowania i często niepewne. W postaci pierwotnie i wtórnie postępującej rokowanie jest niepomyślne.

W przypadku wystąpienia rzutu SM, poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby (Członkowska 2020).

Wśród czynników pogarszających rokowanie wyróżnia się:

- płeć męska;
- zachorowanie po 40 r.ż.;
- wystąpienie najpierw objawów ruchowych;
- przewlekłe postępująca postać choroby;
- duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby (Członkowska 2020).

Po 15 latach od pojawienia się objawów około 60% osób może poruszać się samodzielnie, a prawie połowa jest w stanie pracować. Szacuje się, że u 10-30% chorych schorzenie ma przebieg łagodny (zakłada się, że wynik EDSS ≤ 3 punktów po 10 latach trwania świadczy o łagodnym przebiegu (Członkowska 2020)).

Uważa się, że rozpoznanie stwardnienia rozsianego potencjalnie skraca oczekiwaną długość życia o 10 lat (Hassan-Smith 2011). Natomiast badania epidemiologiczne przeprowadzone na populacji w Polsce sugerują, że chorzy na SM żyją od 7 do 20 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej (IZWOZ 2014). Podsumowanie czynników prognostycznych w stwardnieniu rozsianym zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym (Hassan-Smith 2011).

Dobra prognoza	Zła prognoza
zapalenie nerwu wzrokowego	wielogniskowy, izolowany zespół kliniczny
izolowane objawy czuciowe	zajęcie zstępujących dróg nerwowych (ruchowych/mózdkowych)
długi czas pomiędzy pojawienie się kolejnych objawów	wysoki wskaźnik nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
brak oznak niepełnosprawności po 5 latach od początku choroby	istotna niepełnosprawność po 5 latach od początku choroby
prawidłowe wyniki badań MRI mózgu	nieprawidłowe wyniki badań MRI mózgu z ciężkimi uszkodzeniami
młodszy wiek w momencie pojawienia się objawów	starszy wiek w momencie pojawienia się objawów
płeć żeńska	płeć męska

Przy założeniu, że choroba rozpoczęła się w wieku 18 lat, a pierwszy rzut choroby wystąpił w ciągu dwóch lat od diagnozy – średni czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów SM do chwili osiągnięcia niepełnosprawności uniemożliwiającej samodzielne poruszanie się, oszacowano na około 20 lat. Jeśli początkowo zaobserwowano trzy lub więcej rzutów, szacowany czas do osiągnięcia niepełnosprawności (zdefiniowanej jako brak możliwości samodzielnego poruszania się) wynosił około 10 lat (*Hassan-Smith 2011*).

2.6 Obraz kliniczny

Cechą charakterystyczną SM jest lokalizacyjne i czasowe rozszanie objawów (uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie). U poszczególnych chorych objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem (*Członkowska 2020*).

Najczęstszymi objawami początkowymi są:

- zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (33%);
- zaburzenia równowagi i chodu (18%);
- utrata wzroku w jednym oku (17%);
- podwójne widzenie (13%);
- postępujące osłabienie (10%);
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%);
- objaw Lhermitte’a (3%);
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%);
- dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2%) (*Członkowska 2020*).

Zaburzenia widzenia

Dotyczą około 60% chorych na SM, a u 30% pojawiają się na początku choroby. Przyczyną zaburzeń wzroku są:

- ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego – objawem dominującym jest jednostronny ubytek w centralnej części pola widzenia, zaburzenie percepcji kolorów, ból gałki ocznej i okolicy nadoczodołowej po tej samej stronie, nasilający się przy odwodzeniu. Dolegliwości utrzymują się od kilku godzin do kilku dni, a czasem tygodni. Standardowo dolegliwości ustępują w ciągu 2-3 miesięcy, ale odnotowano przypadki utrzymywania się objawów do roku czasu. Uszkodzenie

wzroku jest odwracalne i rzadko doprowadza do całkowitej ślepoty. Przy braku poprawy widzenia po 2 tygodniach należy pogłębić diagnostykę różnicową;

- zaburzenia czynności mięśni okoruchowych w odpowiedzi na niedowład, wyjątkowo porażenia. Objawem dominującym jest zez i podwójne widzenie (*Członkowska 2020*).

Objawy piramidowe

Najczęściej pojawiające się objawy uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu stwardnienia rozsianego dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny) i powodują sztywność i ból, wyróżniają się:

- niedowład kończyn (90%);
- wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (50%);
- wygórowane odruchy ścięgniste (90%);
- objawy patologiczne – np. dodatni objaw Babińskiego (*Członkowska 2020*).

Objawy mózdkowe

- zaburzenia chodu ze względu na ataksję kończyn dolnych i tułowia (50 – 80%);
- drżenie głowy i dyzartria (50%);
- nieukładowe bóle głowy;
- oczopląs (*Członkowska 2020*).

Zaburzenia czucia

Zaburzenia czucia dotyczą 90% chorych, a u 30% pojawiają się jako pierwsze objawy SM, wyróżniają się:

- parestezje;
- objaw Lhermitte’a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do klatki piersiowej, które jest związane z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego (*Członkowska 2020*).

Ból

Często pojawiający się objaw związany z zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Może wystąpić również neuralgia nerwu trójdzielnego (jako pierwszy objaw dotyczy około 3% chorych) i nietypowy ból twarzy (*Członkowska 2020*).

Zaburzenia czynności poznawczych

Objawy wiążą się ze znacznym pogorszeniem zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienia operacji myślowych (50%). Chorzy skarżą się na zaburzenia językowe i wzrokowo-przestrzenne. Ostępnie upośledzające funkcjonowanie pojawia się rzadko (Członkowska 2020).

Zaburzenia psychiczne

Odnotowano przypadki nieadekwatnego do sytuacji zachowania (np. śmiech lub płacz) u 10% pacjentów. Mogą występować epizody dużej depresji (50%) lub obniżenia nastroju (u większości chorych) w przebiegu choroby (Członkowska 2020).

Zmęczenie

Występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby. Może być również pierwszym objawem. Zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub wysokiej temperaturze otoczenia (Członkowska 2020).

Zaburzenia oddawania moczu i stolca

- zaburzenia oddawania moczu (80%) – wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego w związku z nadmiernym lub niedostatecznym działaniem mięśnia wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zewnętrznego. Chorzy skarżą się na trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub całkowitym opróżnieniem pęcherza, co doprowadza do zalegania moczu w drogach moczowych. Często pojawia się nietrzymanie i nadmierne parcie na mocz. W późniejszym okresie choroby dochodzi do dyssynergii (skurcz zwieracza w trakcie skurczu wypieracza);
- zaburzenia oddawania stolca – zaparcia (70%), nietrzymanie stolca (rzadko) (Członkowska 2020).

Zaburzenia czynności seksualnych

Pojawiają się u 50% kobiet i 75% mężczyzn. Najczęściej wynikają z patologicznego zmęczenia, zaburzeń czucia, obniżenia libido, zaburzeń wzdrodu, spastyczności mięśni, suchości błon śluzowych i zaburzeń nastroju (Członkowska 2020).

2.7 Epidemiologia

Świat

Szacunkowe dane pozyskane z publikacji wydanej przez Światową Organizację Zdrowia w 2008 roku (WHO, ang. *World Health Organization*) donoszą, że globalna chorobowość na stwardnienie rozsiane wynosiła 30:100 000. Całkowita liczba osób chorych na stwardnienie rozsiane w 2008 roku to w przybliżeniu 1,3 miliona chorych (*WHO 2008*). Zachorowalność na SM w skali świata oszacowano w 2008 roku na 2,5:100 000 (zakres: 1,1-1,4). Analiza chorobowości i zachorowalności na SM na świecie została szczegółowo przedstawiona w tabeli poniżej (*WHO 2008*).

Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wg regionu (*WHO 2008*).

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność (ang. <i>Incidence</i>)	Całkowita liczba chorych
Europa	80 : 100 000	3,8 : 100 000	630 000
Wschodnia część Morza Śródziemnego	14,9 : 100 000	2 : 100 000	66 000
Ameryka	8,3 : 100 000	1,5 : 100 000	520 000
Zachodni Pacyfik	5 : 100 000	0,9 : 100 000	56 000
Azja	2,8 : 100 000	bd.	31 500
Afryka	0,3 : 100 000	0,1 : 100 000	11 000

W 2013 roku ukazała się publikacja wydana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego (MSIF, z ang. *Multiple Sclerosis Internation Federation*) porównująca dane epidemiologiczne z rokiem 2008. Oszacowano, że całkowita liczba osób na świecie wzrosła do 2,3 milionów. Wskaźnik chorobowości wyniósł 33:100 000 (*MSIF 2013*). W 2020 roku odnotowano kolejny wzrost, do 2,8 milionów, ze wskaźnikiem chorobowości 36:100 000 (*MSIF 2020*).

Polska znajduje się wśród krajów o największym wskaźniku chorobowości na SM. Państwa charakteryzujące się najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności zostały przedstawione w tabeli poniżej (*MSIF 2020*).

Tabela 10. Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności na SM (MSFI 2020a).

Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości		Kraje z najwyższymi wskaźnikami zachorowania	
Kraj	Chorobowość	Kraj	Zachorowalność
San Marino	337:100 000	Szwajcaria	180:100 000
Niemcy	303:100 000	Francja	155:100 000
USA	288:100 000	Austria	153:100 000
Dania	282:100 000	Słowenia	152:100 000
Kanada	250:100 000	Izrael, Cypr	151:100 000
Finlandia, Szwecja	218:100 000	Holandia	150:100 000
Islandia	212:100 000	Chorwacja	144:100 000
Włochy	208:100 000	Serbia	136:100 000
Wielka Brytania	196:100 000	Grecja	124:100 000
Irlandia	193:100 000	Polska , Hiszpania	120:100 000
Czechy	187:100 000	Estonia	113:100 000

Europa

Wg danych udostępnionych przez WHO w 2008 roku całkowita liczba pacjentów z diagnozą stwardnienia rozsianego w Europie wynosiła 630 000. Oszacowano wskaźnik chorobowości w populacji europejskiej na 80:100 000 (*WHO 2008*). Analiza epidemiologiczna przeprowadzona przez MSIF w 2013 roku wykazała wzrost wskaźnika do wartości 108:100 000 (*MSIF 2013*), a w 2020 r. do wartości 133:100 000 (*MSIF 2020*).

W 2008 roku wskaźnik zachorowalności wśród populacji europejskiej wynosił 3,8:100 000 (*WHO 2008*).

Odnaleziono dane epidemiologiczne Europejskiej Platformy Stwardnienia Rozsianego (EMSP, z ang. *European Multiple Sclerosis Platform*), w której przeprowadzono analizę chorobowości na SM wśród 35 krajów europejskich w 2020 roku. Najwięcej przypadków odnotowano w Niemczech (250 000), Rosji (150 000) i Wielkiej Brytanii (130 000). W Polsce odnotowano prawie 50 000 przypadków (*EMSP 2020*). Najczęściej występującą postacią stwardnienia rozsianego była postać rzutowo-remisyjna. W tabeli

poniżej przedstawiono szczegółowe dane epidemiologiczne dotyczące SM z uwzględnieniem odsetka pacjentów cierpiących na postać RRMS (*EMSP 2015*).

Tabela 11. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wśród krajów europejskich (*EMSP 2015*).

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność (ang. <i>Incidence</i>) [^]	Całkowita liczba chorych	RRMS
Estonia	82 : 100 000	bd.	1 100	90%
Holandia	88 : 100 000	bd.	14 300	89%
Słowenia	120 : 100 000	2,9 : 100 000	3 000	bd.
Litwa	78 : 100 000	bd.	2 600	77%
Cypr	175 : 100 000	bd.	1 600	bd.
Bułgaria	39 : 1000	bd.	4 250	70%
Chorwacja	59 : 100 000	bd.	4 000	bd.
Austria	140 : 100 000	bd.	11 400	85%
Belgia	100 : 100 000	bd.	12 000	80%
Czechy	160 : 100 000	6,0 : 100 000	16 000	bd.
Dania	227 : 100 000	5,0 : 100 000	12 800	80%
Rumunia	30 : 100 000	0,9 : 100 000	6 000	90%
Szwecja	189 : 100 000	5,2 : 100 000	17 500	90%
Hiszpania	102 : 100 000	2,2 – 3,8 : 100 000	42 900	85%
Polska	120 : 100 000	2,2 : 100 000	45 000	bd.
Łotwa	90 : 100 000	bd.	1 800	bd.
Francja	95 : 100 000	4,3 : 100 000	60 000	85%
Niemcy	149 : 100 000	4,2 : 100 000	130 000	87%
Słowacja	bd.	bd.	8 500	bd.
Grecja	70 : 100 000	2,4 : 100 000	7 000	bd.
Węgry	176 : 100 000	6,0 : 100 000	20 000	75%
Finlandia	105 : 100 000	5,2 – 11,6 : 100 000	7 000	93%

Region	Chorobowość (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność (ang. <i>Incidence</i>) [^]	Całkowita liczba chorych	RRMS
Irlandia	140 : 100 000	4,5 – 5,1 : 100 000	7 000	70%
Włochy	113 : 100 000	2,4 – 6,8 : 100 000	68 000	bd.
Portugalia	56 : 100 000	bd.	6 500	bd.
Wielka Brytania	164 : 100 000	4,8 – 12,0 : 100 000	100 000	85%
Norwegia	160 : 100 000	4,3 – 8,7 : 100 000	8 000	85%
Szwajcaria	110 : 100 000	4,0 : 100 000	12 500	90%

Polska

Wg danych literaturowych w Polsce stwardnienie rozsiane dotyczy 40-60/100 000 osób (*Członkowska 2020, Kapica-Topczewska 2018*). Należy jednak przyjąć, że dane te były niedoszacowane, gdyż pochodziły z małych badań prowadzonych w pojedynczych ośrodkach. W 2010 r. utworzono rejestr chorych RejSM, gromadzący dane o polskich chorych na SM. Początkowo uwzględniał on chorych z terenu województwa świętokrzyskiego oraz podlaskiego, a od 2013 r. z całej Polski. Na podstawie danych pochodzących z rejestru RejSM szacuje się, że chorobowość na SM w Polsce wynosi 108,5-110,9:100 000 mieszkańców (*Kapica-Topczewska 2018*). Roczny surowy współczynnik zachorowalności na stwardnienie rozsiane w latach 2010-2015 wynosił 4,5:100 000 (*Brola 2017*). W badaniu przeprowadzonym na populacji województwa Świętokrzyskiego stwierdzono wzrost wskaźnika zachorowalności i chorobowości w porównaniu z danymi z 2010 roku, co może potwierdzać przypuszczenie, że centralna Polska jest miejscem wysokiego ryzyka SM (*Brola 2017*). W Polsce rocznie stwierdza się od 1300 do 2100 nowych przypadków SM, a zdecydowana ich większość cierpi na rzutowo-remisyjną postać (*Potemkowski 2009*).

Spośród chorych uwzględnionych w rejestrze RejSM około 69% stanowili chore na postać rzutowo-remisyjną (*Kapica-Topczewska 2018*). Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. SM zazwyczaj ujawnia się między 20. a 40. r.ż., ale może pojawić się też u dzieci i u starszych (*Członkowska 2020*).

Poniżej podsumowano dane literaturowe odnoszące się do polskiej populacji chorych na SM.

Tabela 12. Dane epidemiologiczne dotyczące polskich chorych na SM.

Źródło	Region	Chorobowość / 100 000 (ang. <i>Prevalence</i>)	Zachorowalność / 100 000 (ang. <i>Incidence</i>)	Całkowita liczba chorych	RRMS
<i>Brola 2016</i>	województwo świętokrzyskie	115,7 (95% CI: 111,2; 121,4) ¹	4,2 (95% CI: 3,7; 4,4)	1 462	68,2%
<i>Brola 2016</i>	cała Polska- na podstawie danych dla woj. świętokrzyskiego	109,8 (95% CI: 105,4; 114,8) ² 106,6 (95% CI: 101,1; 111,2) ³	4,12 (95% CI: 3,32; 5,14) ³		
<i>Brola 2016a</i>	cała Polska	-	-	6 850	-
<i>Brola 2016a</i>	województwo świętokrzyskie	-	4,20 (95% CI: 3,69; 4,42)	-	-
<i>Kapica-Top- czewska 2018</i>	województwo świętokrzyskie	109,1 (95% CI: 103,5; 115,0) ¹	-	1 384	68,5%
<i>Kapica-Top- czewska 2018</i>	województwo podlaskie	108,7 (95% CI: 103,0; 114,7) ¹	-	1 299	69,3%
<i>Kapica-Top- czewska 2018</i>	cała Polska	na podstawie danych dla woj. świętokrzyskiego	110,3 (95% CI: 104,6; 116,1) ² 103,9 (95% CI: 98,6; 109,5) ³	-	-
		na podstawie danych dla woj. podlaskiego	110,9 (95% CI: 105,1; 117,1) ² 108,5 (95% CI: 102,7; 114,5) ³	-	-

1 współczynnik surowy;

2 współczynnik dopasowany do wieku standaryzowany dla populacji Polski;

3 współczynnik dopasowany do wieku standaryzowany dla populacji europejskiej.

Dane NFZ wskazują na ponad 43 tys. chorych w skali roku (patrz tabela poniżej). Ludność Polski wynosi 38 265 000 (stan na 31 grudnia 2020 r.; *GUS 2021*), co wskazuje, że chorobowość na stwardnienie rozsiane w Polsce kształtuje się na poziomie 112,4 przypadków na 100 000 mieszkańców. Powyższy wskaźnik chorobowości w Polsce obliczony na podstawie danych udostępnionych przez NFZ znacznie różni się od prezentowanego w starszych materiałach literaturowych (112,4:100 000 wg własnych obliczeń oraz 40-60:100 000 wg *Członkowska 2020*), jednak jest zbliżony z danymi pochodzącymi z rejestru RejSM (108,5-110,9:100 000 wg *Kapica-Topczewska 2018*) oraz przedstawionymi w publikacji *Kapica-Topczewska 2020* (110-115:100 000). Należy uznać więc, że wyliczenia własne przeprowadzone na podstawie danych z GUS i analiz weryfikacyjnych leków stosowanych w niniejszej jednostce chorobowej są bardziej wiarygodne.

Tabela 13. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość w Polsce.

Rok	Źródło	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Liczba pacjentów (suma)	Chorobowość (ang. Prevalence)	Liczba pacjentów z RRMS
2012	<i>Gilenya® 2017 AWA</i>	13 275	30 263	43 538	-	-
	<i>Jacyna 2018</i>	-	-	43 855	-	-
2013	<i>Gilenya® 2017 AWA</i>	13 233	30 350	43 583	-	-
	<i>Jacyna 2018</i>	-	-	43 876	-	-
2014	<i>Gilenya® 2017 AWA</i>	13 132	30 419	43 551	-	-
	<i>Jacyna 2018</i>	-	-	43 878	-	-
2015	<i>Gilenya® 2017 AWA</i>	13 124	30 281	43 405	-	-
	<i>Brola 2016</i>	-	-	46 062	-	-
	<i>Jacyna 2018</i>	-	-	43 685	-	-
2016	<i>Gilenya® 2017 AWA</i>	13 074	30 124	43 198	-	-
	<i>Jacyna 2018</i>	-	-	43 459	113,06:100,000	-
2017	-	-	-	-	-	-
2018	<i>Kapica-Topczewska 2020</i>	-	-	45 000	-	11 632

Dane NFZ na podstawie *Gilenya® 2017 AWA* przedstawiają liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbićm na płeć.

Dane pochodzące z publikacji *Brola 2016* i *Kapica-Topczewska 2020* przedstawiają liczbę chorych na SM leczonych w ramach NFZ w ramach programów lekowych, dla których sprawozdawano informacje w systemie SMPT.

Dane pochodzące z publikacji *Jacyna 2018* przedstawiają liczbę chorych na SM leczonych w ramach NFZ (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35.

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na stwardnienie rozsiane stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego, wśród których należy uwzględnić:

- koszty bezpośrednie – opieka ambulatoryjna, hospitalizacja, koszty leków, diagnostyki, interwencje chirurgiczne, opieka pielęgniarska, usługi socjalne i koszty podróży pacjentów do placówki;

- koszty pośrednie – dotyczą strat związanych z krótko lub długoterminową utratą zdolności do pracy, renty z tytułu niezdolności do pracy, wcześniejszej emerytury z powodu problemów zdrowotnych, trwałych strat spowodowanych przedwczesną śmiercią (*Emstsson 2016*).

Koszty bezpośrednie

W 2018 r. Jacyna i współautorzy opublikowali dane dotyczące kosztów bezpośrednich leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w latach 2008–2016 (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej). Jak odnotowano wydatki na leczenie chorych systematycznie wzrastają, o około 14% rocznie i w 2016 roku wyniosły 299 936 963 złotych. Największą składową kosztów leczenia chorych na SM stanowiły hospitalizacje (84,2% całości kosztów), rehabilitacja (6,8%) oraz opieka pielęgniarska (5,5%). Jak zauważają autorzy publikacji rokrocznie wzrasta również koszt leczenia chorych w ramach programów lekowych, a koszty związane z podaniem leków stanowią około 80-90% kosztów hospitalizacji (*Jacyna 2018*).

Tabela 14. Wydatki ze środków publicznych związane z finansowaniem świadczeń opieki zdrowotnej dla chorych na stwardnienie rozsiane (*Jacyna 2018*).

Rok	Wydatki ze środków publicznych ogółem [zł]	Wydatki ze środków publicznych związane z hospitalizacją [zł]
2008	108 546 614	87 375 624
2009	153 106 618	122 321 492
2010	162 653 049	132 247 389
2011	166 893 488	138 154 016
2012	185 281 074	153 968 388
2013	202 939 676	170 539 505
2014	238 675 076	206 228 171
2015	275 914 351	241 705 978
2016	299 936 963	265 327 760

Koszty pośrednie

Ważnym aspektem obciążenia ekonomicznego związanego z chorobowością na choroby demielinizacyjne są świadczenia społeczne udzielane w ramach Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Analiza obciążenia systemu ubezpieczeniowego w Polsce może zostać oparta na danych opublikowanych przez ZUS uwzględniających niezdolność do pracy, zarówno czasową (absencja chorobowa) jak i długotrwałą. Statystyki te uwzględniają podział na jednostki chorobowe wg klasyfikacji ICD-10 i obejmują osoby z prawem do zasiłku chorobowego podlegających ubezpieczeniu w Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych, tj. z wykluczeniem rolników indywidualnych oraz członków ich rodzin, a także tzw. służb mundurowych. Poniższa ocena dotyczy rozpoznania G.35.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu stwardnienia rozsianego w 2020 roku wydano 20 774 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 287 431. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim (*ZUS 2021*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.35 (*ZUS 2021*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	287 431	20 774
2019	225 724	20 605
2018	232 911	18 727
2017	243 405	18 052
2016	249 674	17 235
2015	258 103	16 987
2014	245 365	15 832
2013	239 697	14 980

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania G.35 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 236 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 197 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń

uprawnających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G.35 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	236	67	169	-	197	50	147	-
2019	210	60	150	-	160	55	105	-
2018	210	65	145	-	161	51	110	-
2017	237	72	165	-	203	76	127	-
2016	276	97	179	-	211	69	142	-
2015	310	100	210	-	203	59	144	-
2014	276	85	191	-	168	39	129	-
2013	244	67	177	-	196	46	150	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 367 pierwszorazowych i 2 589 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane ICD-10: G.35 (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
Ogółem								
2020	367	123	244	-	2 589	968	1 620	1
2019	324	102	222	-	2 410	918	1 490	2
2018	370	132	236	2	2 534	941	1 593	-

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	381	131	250	-	2 738	1 012	1 723	3
2016	423	125	298	-	2 517	971	1 544	2
2015	436	154	280	2	3 009	1 116	1 890	3
2014	399	141	256	2	3 007	1 117	1 887	3
2013	477	175	302	-	3 181	1 177	2 002	2
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	21	9	12	-	666	291	375	-
2019	21	9	12	-	834	355	477	2
2018	36	17	18	1	753	304	449	-
2017	31	10	21	-	846	353	490	3
2016	34	8	26	-	785	334	450	1
2015	37	11	26	-	993	402	589	2
2014	28	10	17	1	950	373	576	1
2013	39	16	23	-	1 001	416	583	2
całkowita niezdolność do pracy								
2020	93	39	54	-	669	254	414	1
2019	73	24	49	-	583	221	362	-
2018	94	34	59	1	650	264	386	-
2017	91	34	57	-	665	256	409	-
2016	93	27	66	-	682	274	407	1
2015	123	40	81	2	790	311	478	1
2014	101	39	61	1	844	349	494	1
2013	128	48	80	-	892	345	547	-
częściowa niezdolność do pracy								
2020	253	75	178	-	1 254	423	831	-
2019	230	69	161	-	993	342	651	-
2018	240	81	159	-	1 131	373	758	-
2017	259	87	172	-	1 227	403	824	-
2016	296	90	206	-	1 050	363	687	-
2015	276	103	173	-	1 226	403	823	-
2014	270	92	178	-	1 213	395	817	1
2013	310	111	199	-	1 288	416	872	-

Chorzy z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: G.35 przyznano 177 osobom, w tym 126 kobietom i 51 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, gdzie rentę przyznano 152 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2021*).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: G.35 (*ZUS 2021*).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	177	51	126	-
2019	152	34	118	-
2018	168	50	118	-
2017	154	43	111	-
2016	161	50	111	-
2015	201	62	139	-
2014	165	55	110	-
2013	206	64	142	-

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która cechuje się szczytem zachorowania w młodym wieku. Różnorodność objawów i stopień zaawansowania dolegliwości znacznie wpływają na jakość ich życia. Osoby dotknięte SM borykają się z licznymi utrudnieniami w sferze fizycznej, jak również psychicznej i społecznej. Nie ulega wątpliwości, że choroba znacznie wpływa na pracę zawodową, relacje towarzyskie i rodzinne (*Visser 2021, Bejer 2015*).

Wiarygodne badania przeprowadzone przy użyciu kwestionariuszy SF-36 oceny jakości życia wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym zgłaszają najgorszą jakość życia w zakresie ogólnego stanu zdrowia, w sferze ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, w zakresie witalności oraz w funkcjonowaniu fizycznym. Poprzez wykorzystanie skali MSQoL-54 dowiedziono, że pacjenci z SM skarżą się na największe ograniczenia ze strony zdrowia fizycznego (*Visser 2021, Bejer 2015*). W badaniu prowadzonym wśród 2385 chorych z polskiego rejestru RejSM z wykorzystaniem samooceny wg kwestionariusza EQ-5D wykazano, że 2/3 pacjentów ma problemy z poruszaniem się i podejmowaniem codziennej aktywności oraz cierpi z powodu dyskomfortu i bólu. Ponadto około połowa badanych miała problemy z samoopieką lub miała objawy niepokoju czy depresji (*Brola 2016b*).

Jedną z uciążliwych dolegliwości występujących u chorych na schorzenia neurologiczne jest ból. Szacuje się, że dolegliwości bólowe występują u 23-92% chorych na SM. W polskim badaniu prowadzonym wśród 144 chorych (w tym 113 pacjentów z RRMS) dolegliwości bólowe związane z SM aktualnie odczuwało 81,3% chorych, natomiast kiedykolwiek w przeszłości 83,3% badanych. Występowanie dolegliwości bólowych istotnie wpływało na jakość życia chorych. Wśród pacjentów aktualnie odczuwających ból odnotowano znamienne zwiększenie nasilenie niepokoju ($p < 0,01$) i depresji ($p < 0,01$) ocenianych odpowiednio wg skali HADS-A i HADS-D, a także istotne statystycznie pogorszenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D ($p < 0,0001$) oraz pogorszenie samooceny stanu zdrowia wg EQ-VAS ($p < 0,01$) (Łabuz-Roszak 2019).

Chorzy ze stwardnieniem rozsianym są narażeni na występowanie wielu schorzeń współistniejących dotyczących sfer emocjonalnych, poznawczych i fizjologicznych w porównaniu z populacją ogólną. Najczęstszymi są niepokój, depresja, migreny, choroby sercowo-naczyniowe, zaburzenia metabolizmu (Hauer 2020), których wystąpienie bezpośrednio wpływa na dalszy spadek jakości życia pacjentów (Magyari 2020).

Na jakość życia chorych wpływ ma wiele czynników m.in. czas trwania choroby oraz rodzaj i czas rozpoczęcia leczenia. Jak wykazano, za pomocą skali MSIS-29, znacznie gorszą jakość życia odnotowywano wśród chorych nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMD, z ang. *disease modifying drugs*): OR = 0,024 (95% CI: 0,160; 0,835), $p = 0,024$ (Broła 2016b). Ważnym aspektem stwardnienia rozsianego jest konieczność rehabilitacji pacjentów. Poprawnie przeprowadzona fizjoterapia może subiektywnie poprawić samopoczucie i samoocenę jednak dostępność leczenia jest wysoce niesatysfakcjonująca. Z tego powodu chorzy nierzadko, nie mając dostępu do terapii, stają się coraz mniej samodzielni, co często grozi depresją i bezpośrednio obniża jakość ich życia (Potemkowski 2015).

Ze względu na postępującą niesprawność pacjentów z SM oraz pogorszenie procesów poznawczych i neuropsychologicznych wraz z czasem trwania choroby, chorzy dużo wcześniej stają się niezdolni do kontynuowania pracy zawodowej. Prowadzi to do zwiększonej liczby absencji chorobowych, a w wielu przypadkach do konieczności wcześniejszej emerytury (Karampampa 2012). W polskim badaniu oceniającym poziom zatrudnienia wśród chorych na SM wykazano, że 40% pacjentów pozostaje niezatrudnionych, spośród których 77% pobierało świadczenia socjalne (emeryturę/ rentę/ świadczenia rehabilitacyjne). Wśród osób niepracujących większość stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią SM ($p < 0,01$ w porównaniu do pacjentów zatrudnionych) oraz osoby, u których leczenie rozpoczęto w

późniejszym wieku ($p = 0,054$). Co istotne, chorzy niezatrudnieni rzadziej otrzymywali leczenie immunomodulujące DMD ($p < 0,01$) (*Koziarska 2018*).

2.10 Leczenie stwardnienia rozsianego

Leczenie stwardnienia rozsianego jest złożone i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie istnieje lek, który prowadziłby do całkowitego wyleczenia (*Członkowska 2020*). Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej leczenie SM to wieloletnie i wielokierunkowe postępowanie, którego głównym celem jest zahamowanie aktywności i progresji choroby oraz poprawa jakości życia pacjentów (*Losy 2016, Zakrzewska-Pniewska 2019*).

Obecnie nie ma złotego standardu postępowania w przypadku stwardnienia rozsianego (*Comi 2017*). Rekomendowane schematy leczenia różnią się w zależności od kraju, a w szczególności od dostępnych w danym regionie DMD i obowiązującej praktyki klinicznej. W związku z pojawiającymi się w ostatnich latach nowymi lekami DMD, które są dopiero w trakcie oceny przez agencje technologii medycznych (i w wielu przypadkach nie opublikowano jeszcze ostatecznej rekomendacji), opinie i zalecenia towarzystw naukowych cechują się znaczną rozbieżnością w zależności od regionu.

W praktyce klinicznej leczenie chorych jest zindywidualizowane, wyróżnia się dwie strategie postępowania: eskalacji i indukcji. Terapię eskalacyjną rozpoczyna się od leku cechującego się umiarkowaną skutecznością, ale najmniejszą toksycznością, a dawki są stopniowo zwiększane w sytuacji dalszego występowania aktywności choroby. Terapia indukcyjna charakteryzuje się podawaniem silnych, wysoce skutecznych leków na początku choroby (*Callegari 2021, Prosperini 2020*). Aktualnie, na podstawie dostępnych dowodów naukowych, zaleca się aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpoczynać już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju (*McCool 2019*). W leczeniu SM kluczowa jest możliwość indywidualizacji terapii – wybór opcji terapeutycznej wymaga zarówno uwzględnienia aktywności choroby, z rozważeniem skuteczności i bezpieczeństwa danego leku, jak i innych aspektów istotnych dla pacjenta jak np. plany rodzicielskie czy zawodowe.

Kompleksowe leczenie SM obejmuje:

- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby (zmniejszające roczną liczbę rzutów i opóźniające postęp niesprawności),
- leczenie rzutu choroby, łagodzące jego następstwa,
- leczenie objawowe (*Członkowska 2020*).

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Terapie opierające się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) są obecnie głównym komponentem kompleksowej opieki nad chorym z SM wraz z obrazowaniem MRI. Stanowią najlepszą strategię leczenia mającą na celu spowolnienie naturalnego postępu choroby. Badania klinicznie wykazały, że leki DMD zmniejszają częstość oraz ciężkość rzutów choroby u pacjentów z rzutowymi postaciami schorzenia. Udowodniono również ograniczenie pojawiania się nowych zmian w OUN obrazowanych w badaniu MRI, oraz spowolnienie postępu niepełnosprawności u pacjentów (*McCool 2019*).

Do obecnie zarejestrowanych leków należących do preparatów modyfikujących przebieg choroby zaliczane są: interferon beta-1a (IFN- β 1a), interferon- beta-1b (IFN- β 1b), PEG-interferon beta-1a (PEG IFN- β 1a), octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina w tabletkach, okrelizumab, ozanimod, siponimod, ofatumumab, poniesimod.

W niektórych przypadkach stosuje się także leczenie immunopresyjne w celu zmniejszenia liczby rzutów choroby, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu (mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna) (*Członkowska 2020*).

Leczenie rzutu choroby

Rzuty stwardnienia rozsianego leczone są glikokortykosteroidami (GKS), najczęściej podaje się metyloprednizolon 0,5-1,0 g iv. 1 × dziennie przez 5 dni, a w przypadku łagodniejszych rzutów zaleca się podawanie GKS doustnie: prednizon w dawce 60 mg/d przez 10 dni, a następnie zmniejszać dawkę stopniowo o około 10 mg co 3-5 dni lub metyloprednizolon w odpowiednio mniejszej dawce (5 mg prednizonu odpowiada 4 mg metyloprednizolonu) (*Członkowska 2020*).

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe obejmuje terapię spastyczności, która ma na celu poprawę funkcjonowania chorego uwzględniając zmniejszenie dolegliwości bólowych i ułatwienie życia codziennego. Terapię stanowi także profilaktyka odleżyn. Równocześnie z leczeniem farmakologicznym zaleca się także rehabilitację ruchową. Leczenie objawowe obejmuje również postępowanie w osłabieniu mięśni, drżeniu, ataksji i bólu. W obrazie klinicznym stwardnienia rozsianego często można spotkać zaburzenia oddawania moczu, które początkowo łatwo zniwelować ograniczeniem podaży płynów i regularną mikcją. W późniejszych etapach leczenia konieczne bywa stosowanie preparatów farmakologicznych, które jednak z powodu dyssynergii nierzadko okazują się mało skuteczne. Ważnym aspektem zaburzeń oddawania moczu

związanym z SM jest częste zaleganie i nietrzymanie moczu doprowadzające do zakażeń układu moczowego. W przeciwdziałaniu temu zjawisku stosuje się leki hamujące rozwój flory bakteryjnej. Wśród innych objawów SM leczenie objawowe stosuje się w przypadku wystąpienia zaparć, zaburzeń czynności seksualnych, zaburzeń psychicznych i funkcji poznawczych (Członkowska 2020, Zakrzewska-Pniewska 2019). Szczegółowe informacje na temat terapii objawowej zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 19. Terapia objawowa stwardnienia rozsianego (Członkowska 2020, Zakrzewska-Pniewska 2019).

Grupa objawów	Zalecana terapia
	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baklofen p.o. 10 mg 1-2 × dz; • Tizanidyna p.o. 2 mg 3 × dz; • Diazepam p.o. 5-10 mg/d; • Klonazepam p.o. 2-6 mg/d; • Dantrolen p.o. początkowo 25 mg/d, zwiększać do 400 mg/d; • Toksyna botulinowa im.; • Kanabinoidy –obecnie niezalecane
Spastyczność	<p>Leczenie inwazyjne ciężkie spastyczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dokanałowe podanie baklofenu za pomocą pompy –u chorych z uogólnioną spastycznością, zwykle silnie zmniejsza napięcie mięśni; • dokanałowe podanie fenolu powoduje porażenie wiotkie na 3 – 12 miesięcy; często powoduje zaburzenia czynności pęcherza moczowego, zwieracza odbytu i zaburzenia czucia, dlatego stosowane u chorych, u których te zaburzenia już występują i są utrwalone; • przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego; • blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych.
Ostabilenie mięśni	Poprawę może przynieść modyfikacja stylu życia uwzględniająca ćwiczenia fizyczne, szczególnie u chorych, u których beczynność ruchowa jest przyczyną. W niektórych krajach stosuje się dalfamprydynę poprawiającą przewodzenie potencjału czynnościowego w neuronach, dzięki czemu osiąga się zwiększenie szybkości chodu u chorych.
Drżenie i ataksja	Podejmowane są próby leczenia gabapentyną chociaż jest mało skuteczna.
Ból	Najczęściej stosowanymi lekami przeciwdziałającymi dolegliwościom bólowym są preparaty przeciwpadaczkowe (karbamazepina 400-1200 mg/d; gabapentyna 1200-1800 mg/d), przeciwdepresyjne (imipramina 25-100 mg/d) i zwiotczające mięśnie (baklofen 10-20 mg/d).
Zaburzenia oddawania moczu	<p>Leczenie trudności z utrzymaniem moczu spowodowane nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego (leki cholinolityczne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oksybutynina 5 mg 3-4 × dz; • Tolterodyna 2 mg 2 × dz.

2.10.1 Przestrzeganie zasad leczenia/stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (z ang. *adherence/compliance*)

Stosowanie się do zalecanego schematu leczenia stwardnienia rozsianego z perspektywy pacjenta stanowi wyzwanie, przede wszystkim ze względu na długi czas trwania terapii oraz konieczność przewlekłego podawania leków w celu utrzymania pożądanego efektu (*Evans 2012*). Badanie przeprowadzone w Kanadzie na pacjentach z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (n = 1896) w 1995 i 2008 roku wykazało, że wytrwałość w leczeniu jedną opcją terapeutyczną zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby, a ponadto, że pacjenci którzy leczą się dłużej z powodu SM oraz których poziom niepełnosprawności jest wyższy, charakteryzują się większym ryzykiem przerwania leczenia DMD (*Evans 2012*). Mediana czasu do zaprzestania leczenia lub zmiany dotychczasowej terapii wynosiła 2,9 lat (95% CI: 2,5; 3,2). 25% pacjentów przerwało terapię w ciągu pierwszego roku leczenia, podczas gdy mediana czasu do przerwania leczenia wśród pacjentów, u których stosowano DMD w 1 linii wynosiła 6,3 lat (95% CI: 5,8; 6,7) (*Evans 2012*). Badania obserwacyjne, retrospektywne wykazały, że pomimo wysokiego odsetka pacjentów stosujących się do leczenia opartego na nowych DMD, ponad ¼ chorych z RRMS ma tendencję do przerwania leczenia w ciągu pierwszego roku terapii (*Bergvall 2014, Holliday 2014*). Przegląd literatury 5 prospektywnych oraz retrospektywnych badań opublikowanych między 2001-2011 rokiem na temat pacjentów z SM otrzymujących octan glatirameru wykazał, że średnia ważona wskaźników dotyczących przestrzegania zaleceń lekarskich wynosiła 56,8% (*Menzin 2013*). Pacjenci z RRMS, którzy przerywali leczenie są narażeni na pojawianie się rzutów choroby i częstsze hospitalizacje w porównaniu z pacjentami, którzy postępują zgodnie z wyznaczonym leczeniem, co podkreśla znaczenie postępowania zgodnie z zaleceniami lekarskimi w celu osiągnięcia lepszych wyników terapii (*Katsarava 2015*).

2.10.2 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem. W wyszukiwaniu nie uwzględniono dokumentów opisujących postępowanie u chorych na SM w czasie pandemii wirusa SARS-Cov-2. W celu odnalezienia aktualnych zaleceń towarzystw zagranicznych wyszukiwanie ograniczono do dokumentów wydanych po 2017 r. Dla zaleceń krajowych nie zastosowano takiego kryterium. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 dokumentów, które pochodzą z poniższych towarzystw:

Wytyczne krajowe:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) – 2016.

Wytyczne zagraniczne:

- wytyczne europejskie *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)* oraz *European Academy of Neurology (EAN)* – 2018;
- *American Academy of Neurology (AAN)* – 2018;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – 2019;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* – 2021;
- *National Health Service (NHS England)* – 2018;
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)* – 2021.

Ponadto pod koniec rozdziału przedstawiono również algorytmy leczenia stwardnienia rozsianego wyszukane w bazie PubMed opublikowane na bazie wytycznych z krajów Bliskiego Wschodu i Holandii.

Data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2021 r.

2.10.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.10.2.1.1 Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)

Na podstawie opublikowanych w 2016 r. wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, w tym postaci rzutowo-remisyjnej można uzyskać informację,

w jaki sposób polscy pacjenci są leczeni na różnych etapach zaawansowania choroby. Jak zauważają autorzy, postać RRMS najczęściej występuje w populacji polskiej, a zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby możliwe jest u pacjentów z aktywną postacią choroby definiowaną jako wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego lub nowych albo wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem (PTN 2016).

Leczenie rozpoczyna się od leków I linii, pozostawiając leki II linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES). Postać agresywna SM (RES, *rapidly evolving severe multiple sclerosis*) jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI (PTN 2016).

W I linii leczenia RRMS stosowane są **interferon beta**, **octan glatirameru**, **fumaran dimetylu**, **teryflunomid**, natomiast w II linii leczenia **natalizumab**, **fingolimod**, **mitoksantron**. W wytycznych wskazywano również na **alemtuzumab**, który jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Leki te cechują się odmiennym mechanizmem działania i inną skutecznością kliniczną w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leczenia jest oceniana na podstawie częstości pojawiania się rzutów, postępu niepełnosprawności oraz aktywności choroby w badaniach neuroobrazowych (PTN 2016).

Wśród leków stosowanych w pierwszej linii **interferon beta-1a** podaje się raz w tygodniu domięśniowo lub 3 razy w tygodniu podskórnie. **Interferon beta-1b** jest podawany co drugi dzień. **Pegylowana postać interferonu beta-1a** o długim czasie działania umożliwia rzadsze podawanie leku co 2 tygodnie. **Octan glatirameru** jest podawany podskórnie raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu. Do głównych zalet tych leków należą znany i korzystny profil bezpieczeństwa, długookresowa skuteczność oraz dobra tolerancja mimo pozajelitowej drogi podania. Zarówno **interferon beta-1a**, **interferon beta-1b** jak i **octan glatirameru** cechuje porównywalna skuteczność kliniczna w zmniejszeniu częstości rzutów choroby. W świetle dostępnych danych leczenie za **pomocą interferonu-beta-1a** oraz **interferonu-beta-1b** oraz **octanu glatirameru** powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze

tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków (PTN 2016).

Teryflunomid (w postaci tabletek á 14 mg stosowanych raz/dobę) i **fumaran dimetylu** (podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę) są lekami stosowanymi doustnie, co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są to leki obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM (PTN 2016).

W ramach leczenia II linii, według polskiej grupy ekspertów za **brak odpowiedzi terapeutycznej** kwalifikujący **do zmiany na lek II linii** należy uznać sytuację, w której mimo przynajmniej rocznego leczenia utrzymuje się zarówno aktywność kliniczna, jak i rezonansowa: **≥ 1 rzut choroby i ≥ 1 nowa zmiana** ulegająca wzmocnieniu gadolinowemu lub 2 nowe zmiany T2-zależne. Brak odpowiedzi na pefen, trwający przynajmniej rok, cykl leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby oznacza tzw. wysoką aktywność choroby mimo leczenia (*high disease activity despite therapy*) (PTN 2016).

Jako leki II linii zaleca się **fingolimod**, **natalizumab**, **alemtuzumab** oraz **mitoksantron**. **Fingolimod** zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią stwardnienia rozsianego. Jak zaznaczają autorzy wytycznych **natalizumab** cechuje się wysoką skutecznością kliniczną, jednak odstawienie tego leku wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu aktywności choroby. Z tego powodu autorzy niniejszych zaleceń rekomendują włączenie leczenia, na przykład **fingolimodem**, już miesiąc po zaprzestaniu stosowania natalizumabu (PTN 2016).

W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany **alemtuzumab**. **Alemtuzumab** zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby. Jest podawany w dawce 12 mg/dobę przez 5 dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez 3 dni (PTN 2016).

W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować **mitoksantron**, podawany dożylnie w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała. Ze względu na ryzyko zależnego od dawki działania kardiotoksycznego nie powinna być ona przekroczona w ciągu całego życia. Podawanie **mitoksantronu** powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m² powierzchni ciała wymaga szczególnej uwagi i monitorowania. Roczny wskaźnik rzutów u chorych leczonych **mitoksantronem** zmniejsza się o 60-65% (PTN 2016).

Należy zaznaczyć, że polskie wytyczne leczenia SM nie były aktualizowane od 5 lat, w trakcie których zarejestrowano wiele nowych leków z grupy DMD – dlatego też kladrybina w tabletkach nie została uwzględniona w wytycznych (rejestracja EMA w 2017). Jednocześnie, warto zwrócić uwagę, że już w 2016 roku uznawano, że leczenie lekami wysoce skutecznymi w 2 linii (fingolimod i natalizumab) należy rozważyć w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami 1 linii, definiowanej jako wystąpienie co najmniej 1 rzutu oraz 1 zmiany T1 Gd (+) lub 2 nowych zmian T2. Wytyczne zalecały więc włączenie leczenia wysoce skutecznego znacznie szybciej niż umożliwiał i nadal umożliwia to program lekowy B.46, który do włączenia leków wysoce skutecznych w 2 linii wymaga wystąpienia aż 2 rzutów (umiarkowanych) i aż 2 zmian T1 Gd(+) lub 3 nowych T2. Od lat, środowisko neurologów leczących SM w Polsce apeluje o złagodzenie kryteriów wejścia do leków wysoce skutecznych (aktualnie 2 linii), zgodnie z wytycznymi oraz ChPL (PTN 2018).

2.10.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.2.2.1 Europejskie wytyczne leczenia SM - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/EAN)

Wytyczne opracowane przez *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) oraz *European Academy of Neurology* (EAN) miały na celu określenie interwencji terapeutycznych w zakresie leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w leczeniu RRMS (ECTRIMS/EAN 2018): należy zaproponować pacjentom z aktywnym RRMS wczesne leczenie za pomocą DMD. W leczeniu aktywnego RRSM rekomenduje wybór leczenia spośród dostępnych terapii (**interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab**). Wybór powinien odbyć się w porozumieniu z pacjentem i uwzględniać następujące czynniki (rekomendacja oparta o konsensus):

- charakterystyka pacjenta i choroby współistniejące;
- aktywność choroby;
- profil bezpieczeństwa leku;
- dostępność do leku.

W przypadku niepowodzenia leczenia 1 linii zaleca się zmianę terapii na preparaty o wysokiej skuteczności (*ECTRIMS/EAN 2018*). Rekomenduje się także leczenie **kladrybiną w tabletkach** lub **okrelizumabem** u chorych z aktywnym SMPS (*ECTRIMS/EAN 2018*).

2.10.2.2.1 Amerykańskie wytyczne leczenia SM - American Academy of Neurology (AAN)

Wytyczne przygotowane przez *American Academy of Neurology* w 2018 odnoszą się do stosowania różnych rodzajów terapii modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SM. Należy podkreślić, że wytyczne powstały w momencie, gdy **MAVENCLAD®** nie był jeszcze dopuszczony do obrotu przez FDA (rejestracja w marcu 2019 r.).

Stwardnienie rozsiane jest chorobą heterogeniczną, a definicje wysoce aktywnej postaci SM są różne i mogą obejmować aktywność rzutową i markery aktywności choroby widoczne w MRI, takie jak liczba zmian widoczna po wzmocnieniu gadolinowym. Zaleca się, aby lekarze przedstawiali możliwość terapii immunomodulującej pacjentom z napadowymi postaciami MS z niedawno potwierdzonymi rzutami lub zmianami w MRI (siła rekomendacji B). Chorym z wysoce aktywną postacią MS należy oferować **alemtuzumab**, **fingolimod** lub **natalizumab** (siła rekomendacji B). **Kladrybina w tabletkach** może być wdrożona u chorych z RRMS w przypadku braku dostępu do innych DMD (siła rekomendacji C) (*AAN 2018*).

Lekarz powinien rozważyć zmianę leczenia na inny lek immunomodulujący, gdy pacjent w ciągu pierwszego roku leczenia doświadcza jeden lub więcej rzutów choroby, 2 lub więcej nowych zmian w MRI lub pogłębienia stanu niepełnosprawności (B). Podczas zmiany terapii na inny DMD powinno się ocenić stopień aktywności choroby, przyswajalność, profil bezpieczeństwa oraz mechanizm działania DMD (B) (*AAN 2018*).

2.10.2.2.1 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Eksperti *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* opublikowali w 2019 roku przegląd wytycznych, który miał wskazać najlepsze rozwiązania terapeutyczne w zakresie leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W wyniku przeglądu udało się wyselekcjonować dokument przygotowany wspólnie przez *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (*ECTRIMS*) oraz *European Academy of Neurology* (*EAN*) opublikowany w roku 2018 (*CADTH 2019*). Z uwagi na fakt, że wspomniany dokument został już szczegółowo omówiony odstąpiono od opisu zaleceń *CADTH*.

2.10.2.2.2 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Eksperti w wytycznych przygotowanych przez *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2021)* w kierunku leczenia SM rekomendują następujące leki:

- **Beta interferony (interferon beta 1a oraz beta-1b)** w leczeniu RRMS;
- **Peginterferony beta-1a** w leczeniu RRMS;
- **Octan glatirameru** w leczeniu RRMS;
- **Fumaran dimetylu** w leczeniu RRMS z aktywną chorobą, przy czym nie może być stosowany w leczeniu postaci wysoce aktywnej oraz RES;
- **Teryflunomid** w leczeniu RRMS z aktywną chorobą, przy czym nie może być stosowany w leczeniu postaci wysoce aktywnej oraz RES;
- **Kladrybinę** w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS: RES + SOT (wysoce aktywna postać mimo leczenia);
- **Fingolimod** w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS (jeśli leczenie interferonem beta nie przynosi efektów) oraz bez populacji RES;
- **Natalizumab** w leczeniu dorosłych z RES RRMS;
- **Alemtuzumab** w leczeniu wysoko aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci SM: RES + SOT (wysoce aktywna postać mimo leczenia);
- **Okrelizumab** w leczeniu RRMS z aktywną chorobą (tylko jeśli pacjent nie może być leczony alemtuzumabem) oraz w leczeniu PPMS;
- **Ofatumumab** w leczeniu RRMS z aktywną chorobą;
- **Siponimod** w leczeniu SPMS.

Interferon beta-1a jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu RRMS, pod warunkiem wywiązania się przez producenta z umowy handlowej.

Interferon beta-1b jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu RRMS, pod warunkiem że u pacjenta wystąpiły 2 lub więcej rzutów w trakcie dwóch lat lub w leczeniu SPMS z rzutami (*NICE 2018*)

Peginterferon beta-1a jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu RRMS u dorosłych (*NICE 2020*).

Octan glatirameru jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu RRMS, pod warunkiem wywiązania się przez producenta z umowy handlowej (*NICE 2021*).

Fumaran dimetylu jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu aktywnej postaci RRMS (definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach) tylko:

- u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS i
- jeśli producent zapewni fumaran dimetylu z rabatem uzgodnionym według tzw. *patient access scheme* (NICE 2021).

Teryflunomid jest rekomendowany przez NICE jako opcja w leczeniu aktywnej postaci RRMS definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach); tylko:

- u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS i
- jeśli producent zapewni teryflunomid z rabatem uzgodnionym według tzw. *patient access scheme* (NICE 2014a).

Kladrybina w tabletkach jest rekomendowana przez NICE jako opcja w leczeniu wysoce aktywnej postaci SM, u pacjentów:

- z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej:
 - 2 rzutami w poprzednim roku i
 - 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub
- z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI (NICE 2019).

Rekomendowana skumulowana dawka **kladrybiny** wynosi 3,5 mg/kg m.c. przez dwa lata, gdy na jeden cykl leczenia na rok powinno być stosowane 1,75 mg/kg m.c (NICE 2019).

Fingolimod jest rekomendowana przez NICE jako opcja w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRSM, u dorosłych tylko jeżeli:

- u pacjentów wystąpiła niezmienniona lub większa liczba rzutów lub trwają rzuty ciężkie w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia **interferonem beta**
- producent zapewnia **fingolimod** z rabatem uzgodnionym według tzw. *patient access scheme* (NICE 2021).

Natalizumab jest rekomendowana przez NICE jedynie w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci (RES) RRMS, która jest definiowana jako 2 lub więcej rzutów prowadzących do niepełnosprawności w trakcie roku i 1 lub więcej zmian Gd (+) w MRI lub znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI (NICE 2007).

Alemtuzumab jest rekomendowany przez NICE w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS wśród dorosłych z:

- wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia co najmniej 1 terapią DMD lub
- RES RRSM definiowaną poprzez 2 lub więcej rzuty w ciągu roku, z 1 lub więcej zmianą Gd(+) w MRI albo znaczącym wzrostem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI (NICE 2014).

Okrelizumab jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RRMS wśród dorosłych z aktywną postacią definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, ale z uwagi na wysoki koszt terapii jedynie wówczas, gdy stosowanie alemtuzumabu jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie oraz gdy okrelizumab jest zapewniany przez producenta w ramach porozumienia handlowego (NICE 2019a). Dodatkowo, okrelizumab stosuje się u pacjentów w ramach wskazania z ChPL u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą SM, z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej (NICE 2019).

Ofatumumab jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RRMS wśród dorosłych z aktywną postacią definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, pod warunkiem wywiązania się przez producenta z umowy handlowej (NICE 2021a).

Siponimod stosuje się w leczeniu wtórnie postępującej postaci SM, z aktywnością choroby (potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (*NICE 2020a*)).

2.10.2.2.3 National Health Service (NHS England)

Odnaleziono opis ścieżek leczenia w NHS z 2018 roku (jak w AWA Ocrevus, *NHS England 2019*) – jednak nie są już one aktualne. Aktualne zalecenia dotyczące algorytmów leczenia SM w Anglii opisano w dokumencie NICE Pathways, które są na bieżąco aktualizowane na stronie internetowej: <https://pathways.nice.org.uk>. Szczegóły dotyczące aktualnych ścieżek leczenia SM w Anglii opisano w rozdziale 2.10.2.2.2.

Najważniejsza różnica w porównaniu ze ścieżkami leczenia z roku 2018 dotyczy stosowania alemtuzumabu oraz okrelizumabu. Po komunikacie EMA z dnia 14.11.2019 dotyczącym ograniczenia stosowania alemtuzumabu jedynie do chorych z wysoce aktywną postacią RRMS (*EMA 2020*), odpowiednio dostosowano również schematy leczenia SM w Anglii. Aktualnie, jak opisano w rozdziale 2.10.2.2.2, alemtuzumab może być stosowany jedynie w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS, obejmującej RES oraz SOT (wysoką aktywność choroby mimo leczenia), a nie w szerokiej populacji RRMS (w tym w pierwszej linii). Jest to populacja podobna do populacji, w której w Anglii stosowany jest *MAVENCLAD*. Stosowanie okrelizumabu z kolei, w związku z wyższym kosztem od alemtuzumabu, jest ograniczone jedynie do pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie do leczenia alemtuzumabem (a w związku z zawężeniem stosowania alemtuzumabu, zawężono również stosowanie okrelizumabu, który w Anglii nie może być stosowany w 1 linii, chyba że u pacjentów z RES niekwalifikujących się na alemtuzumab).

2.10.2.2.4 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF)

Wytyczne przygotowane przez *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* wskazują na 3 kategorie skuteczności leczenia pacjentów z RRMS. Poszczególne kategorie skuteczności zostały zaklasyfikowane ze względu na zmniejszenie wskaźnika nawrotów w porównaniu z placebo. W przypadku grupy pierwszej zmniejszenie wskaźnika nawrotów w porównaniu do placebo wynosiło 30-50%, w grupie drugiej 50-60%, w przypadku grupy trzeciej wskaźnik nawrotów zmniejszył się o > 60% w porównaniu z placebo lub > 40% w porównaniu z lekami z kategorii pierwszej (*AMWF 2021*). Do poszczególnych kategorii zaliczono:

- kategoria skuteczności 1: **interferony beta**, w tym **interferon pegylowany**; **fumaran dimetylu**; **octan glatirameru**; **teryflunomid**;
- kategoria skuteczności 2: **kladrybina**, **fingolimod**, **ozanimod**;
- kategoria skuteczności 3: **alemtuzumab**, przeciwciała CD20 [**okrelizumab**, **rytuksymab** (poza wskazaniami)], **natalizumab** (AMWF 2021).

U nowozdiagnozowanych pacjentów chorych na RRMS zaleca się obserwowanie aktywności choroby za pomocą MRI po raz pierwszy od diagnozy po 6 miesiącach, a później co 12 miesięcy. Podczas badania można zrezygnować ze środków kontrastowych zawierających gadolinę (AMWF 2021).

W wytycznych dla leczenia RRMS wskazano, że immunoterapia powinna się zmieniać w zależności od aktywności choroby, biorąc pod uwagę częstotliwość rzutów i nasilenie nawrotów, odpowiedź terapeutyczną, progresję choroby oraz wyniki MRI. Pacjenci nieleczeni powinni otrzymać immunoterapię, gdy:

- zdiagnozowano widoczny klinicznie obiektywny rzut SM;
- wykazano aktywność choroby w badaniu MRI (AMWF 2021).

Zmiany powinny być widoczne w okresie ostatnich dwóch lat (AMWF 2021).

Ze względu na mniejsze ryzyko w kwestii bezpieczeństwa w przypadku **interferonów beta** oraz glatiramerów należy rozpocząć stosowanie leków o skuteczności 1. W przypadku stosowania **teryflunomidu** powinno się rozważyć stosowanie alternatyw tej terapii wśród pacjentów, którzy chcą mieć jeszcze potomstwo (AWMF 2021).

W grupie pacjentów z wysoce aktywną postacią RRMS zaleca się rozpoczęcie immunoterapii substancjami z kategorii 2 (**fingolimod**, **kladrybina**, **ozanimod**) lub kategorii 3 (**natalizumab**, **przeciwciała CD20**), u chorych którzy byli wcześniej nieleczeni, a historia leczenia wskazuje na aktywność choroby. W przypadku wyboru terapii z 2 lub 3 kategorii należy wziąć pod uwagę indywidualne aspekty pacjenta (w tym skutki uboczne czy też choroby współistniejące). W sytuacji, gdy terapię o skuteczności 2 lub 3 nie mogą być stosowane należy wziąć pod uwagę zmianę w dawkowaniu substancji z kategorii 1, np. poprzez zwiększenie dawki interferonu. Terapie pulsacyjne (przeciwieństwo leczenia długoterminowego) **alemtuzumabem** i **kladrybiną** powinny umożliwić odtworzenie odporności immunologicznej, która powinna przyczynić się do stabilizacji choroby bez dalszej immunoterapii po zastosowaniu zatwierdzonych cykli terapeutycznych (AWMF 2021).

Wszelkie zmiany w realizowanych terapiach poprzez wybór leku z kategorii 2 powinny obejmować indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. W przypadku próby leczenia środkami z kategorii 3 powinno się sprawdzić status przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunnighama. U pacjentów seronegatywnych należy indywidualnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka między stosowaniem **natalizumabu** a przeciwciałami antygeny CD20 (**okrelizumabem** lub **rytuksymabem**). Pacjenci z ujemnym statusem przeciwciał przeciwko JCV powinni być poddawani terapii **natalizumabem**. U pacjentów seropozytywnych na obecność przeciwciał JCV, niezależnie od ich poziomu, lekami pierwszego wyboru powinny być w przeciwciała CD20 z 3 kategorii leczenia (**okrelizumab**, **rytuksymab**). W 3 kategorii skuteczności **alemtuzumab** powinien być stosowany tylko wtedy, gdy terapia **natalizumabem** lub przeciwciałami CD20 nie jest możliwa lub te terapie muszą być przerwane z powodu działań niepożądanych lub niepowodzenia terapii. W związku z wystąpieniem działań niepożądanych i związanych z tym wymaganiami dotyczącymi długoterminowego monitorowania, **alemtuzumab** powinien być stosowany tylko w ośrodkach, które mają właściwe doświadczenie z lekiem oraz możliwość intensywnego leczenia i mogą zapewnić długoterminowe monitorowanie pacjentów (AWMF 2021).

2.10.2.2.5 Publikacje przeglądowe prezentujące algorytmy leczenia stwardnienia rozsianego

Neurologzy Bliskiego Wschodu w 2013 roku opublikowali dokument stanowiący konsensus dotyczący wytycznych postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla stwardnienia rozsianego. Wyróżniono 5 leków zaakceptowanych przez amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA), które zaleca się w terapii rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego:

- **Interferon-beta-1a, interferon-beta-1b;**
- **Octan glatirameru;**
- **Fingolimod** – podawany doustnie;
- **Natalizumab** – przeciwciało monoklonalne, zwiększa ryzyko rozwoju PML (*Yamout 2013*).

Od 2013 krajobraz leczenia SM zmienił się jednak diametralnie – od tego czasu zarejestrowano wiele nowych leków, jednak nie odnaleziono nowych wytycznych dla tego obszaru świata, uwzględniających nowe leki.

Wytyczne leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM przygotowane przez holenderskich neurologów, zostały opracowane z użyciem metody delfickiej (*Michels 2020*). Celem było wskazanie typów DMD, do których dostęp mają holenderscy pacjenci. Pacjenci chorzy na wysoce aktywną postać MS (ang. *high*

disease active, HDA) którzy wcześniej nie byli leczeni terapiami modyfikującymi przebieg choroby najczęściej otrzymywali **natalizumab**, **alemtuzumab** oraz **kladrybinę** w tabletkach. Pacjenci, którzy już wcześniej byli leczeni DMD otrzymywali **natalizumab**, **okrelizumab** i **alemtuzumab** (Michels 2020).

Najważniejszymi kryteriami oceniającymi leczenie pacjentów z HDA RRMS były: efektywność, obecność skutków ubocznych oraz liczba zmian. W wytycznych określono również, że pacjenci z HDA RRMS w Holandii ze względu na ograniczenia w refundacji terapii modyfikujących przebieg choroby, w tym terapii opartych na **kladrybinie** w tabletkach, **natalizumabu**, **alemtuzumabu** oraz **fingolimodu** nie mogą korzystać w pełni z dostępnych metod leczenia. Wskazano, że gdyby nie ograniczenia 1/3 pacjentów otrzymywałyby DMD **kladrybiną** i fingolimodem wcześniej aniżeli obecnie (Michels 2020).

2.10.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Obecnie nie istnieje jeden, obowiązujący algorytm postępowania w leczeniu RRMS, jednak wiele towarzystw naukowych na świecie opublikowało wytyczne praktyki klinicznej mające na celu ułatwienie podejmowania decyzji terapeutycznej. Schematy leczenia różnią się w zależności od regionu i dostępnych w danym miejscu leków modyfikujących przebieg choroby.

Warto zwrócić uwagę, że w ostatnich latach wzrosło tempo rejestracji nowych leków w leczeniu SM, a wiele wytycznych nie zostało zaktualizowanych (w tym m.in. polskie wytyczne) i nie uwzględnia nowych opcji terapeutycznych takich jak kladrybina w tabletkach (rejestracja pod koniec 2017 r.), alemtuzumab, okrelizumab, siponimod, ozanimod, ofatumumab, ponesimod.

Wskazane w wytycznych rekomendacje zwykle mają charakter dość ogólny, wskazując na konieczność indywidualizacji terapii i brania pod uwagę wielu czynników przy wyborze leczenia, co aktualnie podkreślają również polscy eksperci leczący SM (PAP 2021). Czynniki określające, jaki poziom skuteczności leku modyfikującego przebieg stwardnienia rozsianego jest odpowiedni dla danego pacjenta, są indywidualnie zmienne i zależą m.in. od początkowego rokowania, planowania rodziny, miejscowych lub narodowych wytycznych leczenia, uwarunkowań społeczno-ekonomicznych, czynników zależnych od chorego, zwł. współistniejących chorób, zaburzeń poznawczych, niechęci pacjenta do podejmowania ryzyka oraz aspektów dotyczących stylu życia (Giovannoni 2018, Callegari 2021).

Część wytycznych stara się przyporządkować poszczególne preparaty DMD do linii leczenia – zazwyczaj wskazując na tradycyjny model eskalacyjny, gdzie w ramach I linii leczenia stosuje się długodostępne na rynku, a tym samym o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa leki mniej skuteczne (o tzw. niskiej lub

umiarkowanej skuteczności – ang. *low-, moderate-efficacy*) takie jak: **beta interferony, peginterferon, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid**, a w miarę postępu choroby włączane są leki coraz bardziej skuteczne, tzw. leki „*high efficacy*”, w ramach 2 linii (*Callegari 2021*). Wśród leków 2 linii w analizowanych wytycznych wymieniane były zazwyczaj: **natalizumab i fingolimod** (*PTN 2016, AAN 2018, ECTRIMS/EAN 2018*) lub **alemtuzumab** (*AAN 2018*) – nieaktualne wytyczne nie uwzględniały nowych leków w tym kladrybiny w tabletkach. Inne wytyczne nie precyzują linii leczenia, wymieniając jedynie dostępne, zarejestrowane DMD (ewentualnie określając stopień aktywności choroby, do której lek jest dedykowany) i rekomendując indywidualizację terapii.

Wytyczne kliniczne nie nadążają za rosnącą liczbą badań i postępem wiedzy w leczeniu SM, dlatego też wiele z nich nie odzwierciedla aktualnie stosowanych odmiennych strategii postępowania w leczeniu SM. Poza tradycyjnym modelem eskalacyjnym bowiem, istnieje również druga strategia leczenia SM oparta na zastosowaniu leczenia wysoce skutecznego na samy początku (ang. *early intensive therapy* lub *early aggressive therapy*) stosowanego w sposób ciągły lub w postaci tzw. indukcji (leczenie wysoce skuteczne, pulsacyjne) (*Callegari 2021, Prosperini 2020*). Do leków wysoce skutecznych zalicza się natalizumab, modulatory receptora S1P, **kladrybinę w tabletkach**, alemtuzumab oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (*Schmierer 2021*). Strategię polegającą od rozpoczęcia od leczenia wysoce-skutecznego wspierają dowody z wieloletnich obserwacji (*follow-up*) z badań klinicznych poszczególnych leków oraz RWD – analizy danych oparte na rejestrach wskazujące na przewagę terapii rozpoczynającej się od leczenia wysoce skutecznego w porównaniu z terapią eskalacyjną (*Schmierer 2021, He 2020*). Uzasadnieniem dla strategii indukcyjnej jest chęć wywołania swoistego resetu układu immunologicznego w celu uzyskania wczesnej kontroli choroby (*Prosperini 2020*). Mimo trwających dyskusji co do definicji terapii indukcyjnej – kladrybina w tabletkach jest sztandarowym przykładem takiej terapii, wymienianym za każdym razem, gdy mowa o indukcji (*ECTRIMS 2019, Giovanonni 2018*).

Jednocześnie część publikacji naukowych dotyczących strategii leczenia SM, zaczyna wyróżniać 2 typy terapii: podtrzymywanie-intensyfikacja vs rekonstytucja układu immunologicznego. Leczenie podtrzymujące z definicji stosowane jest w sposób ciągły bez przerw w podawaniu leków. Chociaż leczenie podtrzymujące może wywołać długotrwałą remisję (tzn. NEDA), z definicji nie może doprowadzić do wyleczenia. Nawrót lub utrzymywanie się aktywności choroby w czasie terapii podtrzymującej świadczy o niedostatecznej (suboptymalnej) odpowiedzi na leczenie i zazwyczaj prowadzi do zmiany leku. Najlepiej, jeśli taka zmiana polega na wprowadzeniu skuteczniejszego leku modyfikującego przebieg choroby – stąd określenie „podtrzymywanie–intensyfikacja”. Terapia rekonstytucja układu

immunologicznego ma zdolność wywołania długotrwałej remisji i, potencjalnie, doprowadzenia w niektórych przypadkach do wyleczenia. Kladrybina w tabletkach zaliczana jest do terapii powodujących rekonstytucję układu immunologicznego (*Giovanonni 2018*).

Kladrybina w tabletkach w przytoczonych wytycznych klinicznych wskazywana jest jako opcja leczenia pacjentów zarówno w I (*AAN 2018, ECTRIMS/EAN 2018, NICE 2021*) jak i II (*ECTRIMS/EAN 2018, NICE 2021*) linii leczenia chorych na RRMS. W części wytycznych wskazywano, że kladrybina w tabletkach powinna zostać zastosowana w populacji o wysokiej aktywności choroby (HDA), wśród pacjentów z chorobą szybko rozwijającą się (RES) lub u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie innym DMD, nie precyzując szczegółowych kryteriów rozpoczęcia terapii w postaci liczby rzutów i/lub konkretnych zmian w MRI (np. *AWMF 2021*). Jednocześnie, w przytoczonych publikacjach naukowych wskazujących na aktualnie stosowane różne strategie leczenia, poza tradycyjną eskalacyjną, kladrybina w tabletkach wymieniana jest w grupie leków wysoce skutecznych (*high-efficacy*), od którego można rozpocząć terapię w ramach alternatywnego schematu leczenia, a także jako terapia indukcyjna oraz prowadząca do rekonstytucji układu immunologicznego. Wnioskowane kryteria kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach w ramach programu lekowego, umożliwią u części pacjentów zastosowanie takiej strategii wczesnego leczenia wysoce skutecznego, opartego na indukcji oraz rekonstytucji układu immunologicznego.

2.11 Sposób finansowania leczenia stwardnienia rozsianego

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach leczenia stwardnienia rozsianego dostępne są dwa programy lekowe: załącznik B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” i załącznik B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (MZ 20/08/2021; treść programów lekowych zamieszczono w załączniku 10.8).

Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – leczenie I linii

Program lekowy B.29 dotyczy stosowania interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Dla wszystkich leków w programie obowiązują wspólne kryteria kwalifikacji do leczenia (z wyjątkiem wieku pacjenta) – w celu rozpoczęcia leczenia u chorego z rozpoznaną postacią rzutową SM należy stwierdzić wystąpienie przynajmniej jednego rzutu klinicznego lub co najmniej jednego nowego ogniska Gd(+) w MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. W ramach programu, dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii, w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta lub w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów:

1. liczba i ciężkość rzutów:
 - a. ≥ 2 umiarkowanych rzutów lub
 - b. 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach
2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
 - a. > 1 nowa zmiana Gd(+) lub
 - b. > 2 nowe zmiany w sekwencji T2.

Wspólne spełnienie obu powyższych kryteriów (odnośnie liczby i ciężkości rzutów oraz zmian w MRI) stanowi o całkowitym braku skuteczności terapii i umożliwia włączenie chorego do programu B.46.

W tabeli poniżej zestawiono kryteria wymagane do wdrożenia poszczególnych leków w ramach programu lekowego B.29. Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami.

Tabela 20. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.29 do MZ 20/08/2021).

Kryterium	Interferon beta, octan glatirameru*	fumaran dimetylu, peginterferon beta 1a, teryflunomid*
rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego (RRMS)	✓	✓
wiek		
brak ograniczeń	✓	
> 12 r.ż.		✓
stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie	✓	✓
w przypadku ≥1 nowa zmiana w T1 Gd (+) w ciągu 12 miesięcy	✓	✓
chorych z postacią rzutową	LUB	
≥1 rzut kliniczny w ciągu 12 miesięcy	✓	✓
brak przeciwwskazań do leczenia określonych w ChPL	✓	✓
stosowanie antykoncepcji	✓	✓

* zmiana leczenia w obrębie leków I linii jest możliwa w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii.

Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – leczenie II linii

Program lekowy B.46 dotyczy stosowania 1) fingolimodu, 2) natalizumabu, 3) alemtuzumabu, 4) okrelizumabu i 5) kladrybiny w tabletkach w leczeniu rzutowej postaci SM:

- w ramach 2 linii leczenia, po całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia, czyli braku odpowiedzi na co najmniej roczny kurs leczenia jednym z leków 1 linii [wszystkie wskazane terapie] lub
- w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES) [leczenie fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem lub kladrybiną w tabletkach]

Program B.46, poza leczeniem RRMS obejmuje również terapię chorych z rozpoznaniem postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozlanego – leczenie okrelizumabem.

Poniżej omówiono szczegółowo kryteria kwalifikacji w ramach wyróżnionych populacji.

Brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia lekami I linii

W przypadku chorych, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia lekami pierwszej linii (interferonem beta lub peginterferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem) można wdrożyć leczenie fingolimodem/ natalizumabem/ alemtuzumabem/ okre-
lizumabem/ kladrybiną w tabletkach po spełnieniu obu poniższych kryteriów:

- 1) liczby i ciężkości rzutów:
 - a) ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie rocznego cyklu leczenia lub
 - b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia
- 2) zmiany obecne w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) >1 nowa zmiana Gd(+) lub
 - b) > 2 nowe zmiany w sekwencji T2.

Do leczenia fingolimodem lub natalizumabem kwalifikowani są pacjenci od 12 r.ż., natomiast w przypadku pozostałych leków wyłącznie pacjenci dorośli (od 18 r.ż.). W przypadku kwalifikacji do wszystkich wymienionych terapii wymaga się braku przeciwwskazań określonych w ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych oraz aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję. Ponadto u pacjentów kwalifikowanych do leczenia alemtuzumabem należy potwierdzić brak przeciwwskazań do leczenia takich jak: ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej, przebyty udar mózgu, przebyta dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane. Natomiast u chorych kwalifikowanych do leczenia kladrybiną w tabletkach wymagana jest prawidłowa liczba limfocytów w pierwszym roku terapii, a przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii musi wynosić co najmniej 800 komórek/mm³.

W tabeli poniżej zestawiono kryteria wymagane do wdrożenia poszczególnych leków w ramach programu lekowego B.46, u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie I linii. Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami.

Tabela 21. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – chorzy po niepowodzeniu leczenia I linii (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

Kryterium		fingolimod/ natalizumab	alemtuzumab	okrelizumab	kladrybina
wiek	od 12 roku życia	✓			
	od 18 roku życia		✓	✓	✓
rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)		✓	✓	✓	✓
brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia w ramach programu B.29.		✓	✓	✓	✓
liczba i ciężkość rzutów	≥2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie rocznego cyklu leczenia	✓	✓	✓	✓
	LUB				
	1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia	✓	✓	✓	✓
zmiany w MRI oceniane co 12 msc.	≥2 nowa zmiana Gd(+)	✓	✓	✓	✓
	LUB				
	≥3 nowe zmiany w sekwencji T2	✓	✓	✓	✓
stosowanie antykoncepcji u kobiet		✓	✓	✓	✓
prawidłowa liczba limfocytów ¹					✓
brak przeciwwskazań do leczenia określonych w ChPL		✓	✓	✓	✓
brak przeciwwskazań do leczenia innych niż określone w ChPL ²			✓		

1 w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii;

2 ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgowej, przebyte udar mózgu, przebyte dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwkrwotoczne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.

Chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią SM (RES)

W przypadku chorych zdefiniowanych jako populacja z postacią RES (szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby) w celu wdrożenia leczenia fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem lub kladrybiną w tabletkach konieczne jest spełnienie obu kryteriów:

- 1) ≥ 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);
- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
 - a) > 1 nowa zmiana GD(+) lub

b) > 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

Do leczenia fingolimodem lub natalizumabem kwalifikowani są pacjenci od 12 r.ż., natomiast w przypadku alemtuzumabu i kladrybiny w tabletkach wyłącznie pacjenci dorośli (od 18 r.ż.). W przypadku kwalifikacji do wszystkich wymienionych terapii wymaga się, aby chorzy charakteryzowali się brakiem przeciwwskazań określonych w ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych oraz aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję. Ponadto u pacjentów kwalifikowanych do leczenia alemtuzumabem należy potwierdzić brak przeciwwskazań do leczenia takich jak: ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej, przebyte udar mózgu, przebyte dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane. Natomiast u chorych kwalifikowanych do leczenia kladrybiną w tabletkach wymagana jest prawidłowa liczba limfocytów w pierwszym roku terapii, a przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii musi wynosić co najmniej 800 komórek/mm³.

W tabeli poniżej zestawiono kryteria wymagane do wdrożenia poszczególnych leków w ramach programu lekowego B.46, u chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią SM (RES). Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami.

Tabela 22. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią SM (RES) (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

Kryterium		fingolimod/ natalizumab	alemtuzumab	kladrybina
wiek	od 12 roku życia	✓		
	od 18 roku życia		✓	✓
rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)		✓	✓	✓
szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby zdefiniowana jako:				
liczba i ciężkość rzutów	≥ 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)	✓	✓	✓
zmiany w MRI	≥2 nowa zmiana Gd(+)	✓	✓	✓
		LUB		

Kryterium	fingolimod/ natalizumab	alemtuzumab	kladrybina
≥3 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)	✓	✓	✓
stosowanie antykoncepcji u kobiet	✓	✓	✓
prawidłowa liczba limfocytów ¹			✓
brak przeciwwskazań do leczenia określonych w ChPL	✓	✓	✓
brak przeciwwskazań do leczenia innych niż określone w ChPL ²		✓	

- 1 w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii;
- 2 ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej, przebyte udar mózgu, przebyte dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.

Chorzy z rozpoznaniem postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego

W ramach programu lekowego B.46 możliwe jest również leczenie okrelizumabem chorych z rozpoznaniem postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego, którzy spełniają wszystkie następujące kryteria:

- 1) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5
- 2) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:
 - a) < niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji ≤ 5,0 lub
 - b) < niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji >5,0
- 3) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI):
 - a) ≥1 ognisko wzmacniające się po Gd lub
 - b) ≥ 1 nowe lub powiększające ognisko T2.

Do programu wyłącznie są pacjenci dorośli (od 18 r.ż). Wymagane jest także aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję.

W tabeli poniżej zestawiono kryteria wymagane do rozpoczęcia leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego B.46, u chorych z rozpoznaniem pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego. Przedstawione poniżej oznaczenia kryteriów kwalifikacji do programu należy interpretować kolumnami.

Tabela 23. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-

10 G 35)” – chorzy z rozpoznaniem pierwotnie postępującego stwardnienia rozlanego (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

Kryterium	okrelizumab	
wiek od 18 roku życia	✓	
rozpoznanie pierwotnie postępującego stwardnienia rozlanego zdefiniowane jako:		
wynik w skali EDSS od 3 do 6,5	✓	
czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozlanego	< 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$	✓
	LUB	
	< niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$	✓
potwierdzona aktywność zapalna w MRI*	≥ 1 ognisko wzmacniające się po Gd	✓
	LUB	
	≥ 1 nowe lub powiększające ognisko T2	✓
stosowanie antykoncepcji u kobiet	✓	

* w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.

Ponadto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w ramach leczenia objawowego we wskazaniu stwardnienie rozlane w ramach refundacji aptecznej finansowaniem objęte są produkty lecznicze zawierające substancje czynne: oksybutynina, tizanidyna (MZ 20/08/2021). Dodatkowo chorzy ze stwardnieniem rozlanym mogą być kwalifikowani do programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)” z zastosowaniem toksyny botulinowej (załącznik B.73 do MZ 20/08/2021).

2.12 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Pomimo wielu zarejestrowanych opcji terapeutycznych w leczeniu RRMS, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dostępu do terapii, która jest łatwa w użyciu, wykazuje wysoką skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa (EPAR MAVENCLAD® 2017).

Istnieje potrzeba dostępu do leczenia:

- **Z lepszym profilem korzyści do ryzyka** – leczenia, które zrównoważy korzyść wynikającą z długotrwałej skuteczności leczenia /trwałych wyników skuteczności versus ryzyko związane z ciągłą immunosupresją oraz potencjalnym ryzykiem ostrych infekcji (Sørensen 2011, Francis 2014, Simpson-Yap 2021);
- **Charakteryzującego się mniejszym obciążeniem dla pacjenta i świadczeniodawców** – stosowanie aktualnie dostępnych terapii wysoce skutecznych (poza kładrybiną) wiąże się z dużym obciążeniem administracyjnym oraz związanym z monitorowaniem leczenia, co szczególnie obciąża szpitale (szczególnie istotnie w dobie pandemii). Dodatkowo, większe obciążenie dla pacjenta (np. częste wizyty w szpitalu lub częste, nawet codzienne dawkowanie) może prowadzić do gorszego przestrzegania zasad leczenia (niski *adherence*), a nawet przerwania leczenia, co negatywnie wpływa na efekty zdrowotne (Agashivala 2013, Warrender-Sparkes 2016);
- **Pozwalającego na utrzymanie jakości życia** – progresja niepełnosprawności, częstość rzutów, duże obciążenie leczeniem, wpływają na pogorszenie jakości życia pacjenta z SM, a także mogą prowadzić do wzrostu kosztów pośrednich leczenia SM (Coyle 2016, Zwibel 2011);
- **Wspierającego planowanie rodziny** – żadna z dostępnych doustnych terapii DMD nie jest rekomendowana do stosowania u kobiet w ciąży ani karmiących; pacjentki muszą wybierać pomiędzy ciągłą korzyścią terapeutyczną a planowaniem ciąży (Coyle 2016);
- **Zapewni gotowość do szczepienia** – istnieje potrzeba dostępu do terapii zapewniającej możliwość przyjęcia szczepienia, bez przerwania leczenia lub opóźnienia leczenia w związku z ciągłą immunosupresją (Sirbu 2020, Baker 2020).

Ponadto zgodnie z najnowszymi zleceniami *Multiple Sclerosis International Federation* chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne. Ekspertki podkreślają, iż pomimo, że leczenie SM w większości oparte jest o mechanizmy immunosupresyjne i potencjalnie może zaostrzać przebieg infekcji SARS-Cov-2 terapia DMD powinna

być kontynuowana (MSIF 2021). Z tego względu, w dobie pandemii COVID-19, wydaje się celowe dalsze rozszerzanie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19.

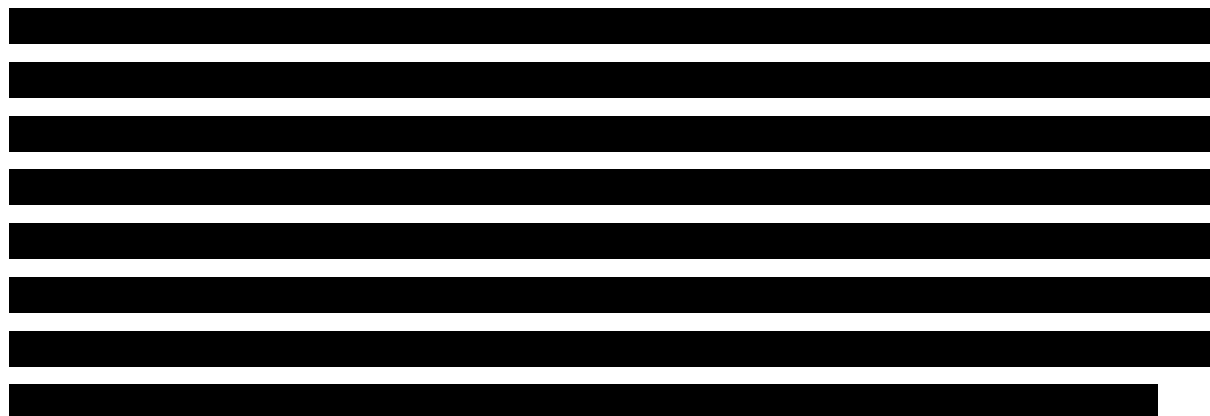
Dodatkowo, aktualnie w Polsce w leczeniu 1 linii dostępne są tylko leki charakteryzujące się umiarkowaną skutecznością, a możliwość zastosowania terapii wysoce skutecznych obwarowana jest restrykcyjnymi kryteriami kwalifikacji do 2 linii w ramach programu B.46 – znacznie bardziej wyśrubowanymi niż jest to zapisane w ChPL poszczególnych produktów, czy w polskich lub międzynarodowych zaleceniach dotyczących leczenia SM. Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (Dobrołowicz 2021). Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują leczenie wysoce skuteczne (w tym MAVENCLAD®) w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Zgodnie z coraz większą liczbą dowodów, moment włączenia terapii wysoce skutecznych ma długotrwały wpływ na neurologiczną niepełnosprawność chorego – włączenie terapii lekami z grupy *high-efficacy* powinno być rozpoczęte możliwie szybko, rozważone już nawet w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z aktywnym RRMS (He 2020). W tradycyjnym modelu eskalacyjnym, leki z grupy wysoce skutecznych stosowane są dopiero po nieskutecznym leczeniu 1 linii, jednakże istnieje coraz więcej dowodów, opartych na analizach kohort pacjentów z badań klinicznych oraz analizach danych RWD, wskazujących na korzyści wynikające z terapii indukcyjnej z użyciem leków z grupy *high-efficacy*.

Istnieje więc szczególnie wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna wcześniejszego dostępu do terapii wysoce skutecznych:

- **Opóźniających ryzyko konwersji do postaci wtórnie postępującej (SPMS)** – ryzyko progresji RRMS do SPMS zwiększa się z czasem trwania choroby, prowadząc do postępującego pogorszenia funkcji neurologicznych. Wczesne leczenie z wykorzystaniem wysoce skutecznych DMD wiązało się z obniżeniem o 34% ryzyka konwersji do SPMS w porównaniu z rozpoczęciem leczenia od terapii platformowych (aktualnego leczenia 1 linii – lekami o umiarkowanej skuteczności) (*Brown 2019*).
- **Opóźniających postęp niepełnosprawności**– rozpoczęcie terapii lekami wysoce skutecznymi w ciągu 2 lat od zachorowania wiąże się z mniejszą niepełnosprawnością po 6-10 latach w porównaniu z włączeniem takiego leczenia później w trakcie trwania choroby (*He 2020*). Analiza danych RWD wykazała, że wcześniejsze rozpoczęcie stosowania DMD o wysokiej skuteczności doprowadziło do dodatkowych 3 lat życia przed trwałym narastaniem niepełnosprawności (*Brown 2019*).

W leczeniu SM, zarówno w obowiązujących wytycznych, jak i w opiniach ekspertów, zwraca się uwagę na kluczowy aspekt jakim jest indywidualizacja terapii. Dostęp do większej ilości opcji terapeutycznych umożliwia optymalny dobór terapii dla danego pacjenta. Pacjenci z SM wymagają dostępu do wysoce skutecznych leków z korzystnym profilem bezpieczeństwa, do zastosowania na możliwie wczesnym etapie leczenia, w celu opóźnienia progresji niepełnosprawności i zmniejszenia ryzyka konwersji do SPMS.



3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy MAVENCLAD® został zarejestrowany do stosowania w terapii modyfikującej przebieg choroby u pacjentów dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (*ChPL MAVENCLAD® 2021*). Należy zauważyć, że nie istnieje jedna powszechnie obowiązująca definicja dotycząca postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby (**HDA**, z ang. *High Disease Activity*). Na przestrzeni ostatnich lat posługiwano się różnymi terminami w zakresie badań klinicznych i procesów oceny technologii medycznych, a populacja HDA obejmowała różne podgrupy pacjentów.

Populacja **o dużej aktywności (HDA)** zgodnie z ChPL produktu leczniczego MAVENCLAD® (*ChPL MAVENCLAD® 2021*), publikacją *Giovannoni 2019*, przedstawiającą wyniki dodatkowych analiz *post-hoc* w badaniu *CLARITY* oraz oceną NICE dla MAVENCLAD (*NICE 2019*) jest definiowana następująco:

- pacjenci z 1 rzutem w poprzednim roku i co najmniej 1 zmianą T1 Gd+ lub 9 lub więcej zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD (**podgrupa określana jako SOT**, *sub optimally treated* lub **DAT**, z ang. *disease activity on treatment*),
- pacjenci z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia (**podgrupa określana jako HRA**, *high relapse activity*).

Definicja ta jest również spójna z definicją HDA zawartą w aktualnych ChPL dla innych leków modyfikujących przebieg choroby: fingolimodu, alemtuzumabu, natalizumabu oraz okrelizumabu.

Tabela 24. Porównanie definicji populacji RRMS HAD zawartych w ChPL DMD stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

DMD	Wskazanie
kladrybina (<i>ChPL MAVENCLAD® 2021</i>)	<p>MAVENCLAD jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>multiple sclerosis</i>, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z 1 rzutem w poprzednim roku i ≥ 1 zmianą T1 Gd+ lub ≥ 9 T2 podczas leczenia innymi produktami DMD¹, • pacjenci z ≥ 2 rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia¹
fingolimod (<i>ChPL Gilenya 2021</i>)	<p>Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub • pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako ≥ 2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

DMD	Wskazanie
<p>natalizumab (ChPL Tysabri 2021)</p>	<p>oraz ≥ 1 zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI</p> <p>Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. <i>disease modifying therapy</i>, DMT) lub • pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako ≥ 2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz ≥ 1 zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.
<p>alemtuzumab (ChPL Lemtrada 2021)</p>	<p>Produkt leczniczy LEMTRADA jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>, RRMS) w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby (ang. <i>disease modifying treatments</i>, DMT) lub • pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako ≥ 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz ≥ 1 zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu lub znaczący wzrost liczby zmian w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawno wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym
<p>okrelizumab (ChPL Ocrevus 2021)</p>	<p>Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorobą aktywną: 1 rzutem w poprzednim roku lub ≥ 1 zmianą T1 Gd+ • chorobą bardzo aktywną: 1 rzutem w poprzednim roku i ≥ 9 T2 lub ≥ 1 zmianą T1 Gd+ podczas leczenia innymi produktami DMD²

1 na podstawie rozdziału 5.1 ChPL MAVENCLAD® 2021;

2 na podstawie rozdziału 5.1 ChPL Ocrevus 2021 oraz publikacji Turner 2019 dotyczącej wyników analiz *post-hoc* dla badania OPERA I i OPERA II.

Populację docelową dla kladrybiny w tabletkach, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym stanowiąc dwie grupy pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego:



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 25.

		[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]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego u chorych wymagany jest brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, które podsumowano poniżej.

Tabela 26. Przeciwwskazania do zastosowania kładrybiny w tabletkach wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL MAVENCLAD® 2021).

Przeciwwskazania
<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby); • rozpoczęcie leczenia kładrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne mielosupresyjne, np. metotreksatem, cyklofosfamidem, cyklosporyną lub azatiopryną, albo długotrwale stosujących kortykosteroidy, z powodu ryzyka działania addytywnego na układ immunologiczny. Podczas leczenia kładrybiną można stosować intensywne, krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami działającymi ogólnie; • aktywna złośliwa choroba nowotworowa- przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym produktem MAVENCLAD należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu; • umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min); • ciąża i karmienie piersią- nie wiadomo, czy kładrybina przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, w czasie leczenia produktem MAVENCLAD i przez 1 tydzień po ostatniej dawce karmienie piersią jest przeciwwskazane.

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Tabela 27. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

5 Opis ocenianej interwencji – MAVENCLAD® (kladrybina)

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie kladrybiny w tabletkach (*MAVENCLAD*®) w leczeniu stwardnienia rozсіяnego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (rejestracja przez EMA w sierpniu 2017).

Jak wspomniano w rozdziale 2.12 niezaspokojoną potrzebą pacjentów z SM jest dostęp do terapii wysoce skutecznych z korzystnym profilem bezpieczeństwa, do zastosowania na możliwie wczesnym etapie leczenia, w celu opóźnienia progresji niepełnosprawności i zmniejszenia ryzyka konwersji do SPMS.

Odpowiedzią na te i inne potrzeby wymienione w rozdziale 2.12 może być produkt leczniczy *MAVENCLAD*®, który:

- **Ze względu na schemat dawkowania i małe wymogi co do monitorowania leczenia charakteryzuje się mniejszym obciążeniem dla pacjenta i świadczeniodawców w porównaniu z innymi wysoce skutecznymi lekami**

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*® ma unikalny schemat dawkowania wśród produktów doustnych – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii, a efekt leczenia utrzymuje się przez co najmniej 4 lata, bez podawania kolejnych dawek leku w roku 3. i 4. (*ChPL MAVENCLAD*® 2021). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich (*Stanton 2015, ChPL MAVENCLAD*® 2021). Zarówno schemat dawkowania jak i małe wymogi co do monitorowania terapii kladrybiną w tabletkach jest również korzystne z perspektywy świadczeniodawcy – odciąża personel medyczny ze względu na mniejszą liczbę wizyt pacjenta w szpitalu, co ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19.

Zastosowanie wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

- Posiada korzystny profil klinicznych do ryzyka wynikający z unikalnego mechanizmu działania
 - MAVENCLAD® zaliczany jest do leków wysoce skutecznych (*high-efficacy*) – wykazano znaczący wpływ na redukcję liczby rzutów, mniejszą aktywność w MRI i opóźnienie postępu niepełnosprawności – terapia lekiem wiąże się z uzyskaniem NEDA u 44% leczonych pacjentów
 - Brak ciągłej immunosupresji – i tym samym związanego z nią ryzyka infekcji oportunistycznych lub nowotworów
 - Dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa oparty o 15 lat doświadczenia klinicznego i ponad 18 000 pacjentolat terapii kladrybiną w tabletkach

Terapia kladrybiną w tabletkach w przeciwieństwie do większości refundowanych terapii (poza alemtuzumabem) nie prowadzi do trwałej immunosupresji. Podanie kladrybiny w tabletkach ma charakter pulsacyjny – odbywa się tylko na początku roku 1. i 2., a efekt leczenia utrzymuje się co najmniej 4 lata. Najnowsze wyniki badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem MAVENCLAD® może utrzymywać się nawet dłużej – ponad 60% pacjentów nie wymagało włączenia dalszego leczenia (innym DMD) przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*).

MAVENCLAD® charakteryzuje również unikalny mechanizm działania – jest to jedyna doustna terapia wysoce skuteczna prowadząca do rekonstrukcji układu immunologicznego, selektywnie wpływając na limfocyty B i T, z minimalnym wpływem na wrodzony układ odpornościowy.

U podłoża stwardnienia rozsianego leży patologiczna reakcja układu immunologicznego ukierunkowana na uszkodzenie osłonek ochronnych otaczających komórki nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym (mózg i rdzeń kręgowy). W mechanizmie uszkodzenia szczególną rolę pełnią limfocyty. Kladrybina w tabletkach zawarta w leku MAVENCLAD® swoją strukturą przypomina purynę, dostając się do wnętrza limfocytów, zakłóca wytwarzanie nowego DNA, powodując śmierć komórki i opóźniając progresję stwardnienia rozsianego (*MAVENCLAD® EPAR 2017*). Celem działania opisywanej interwencji są limfocyty T CD8+ i CD4+ oraz limfocyty B CD19+, poprzez które dochodzi do zaburzenia łańcucha procesów immunologicznych stanowiących podłoże etiopatogenetyczne stwardnienia rozsianego (*CHMP 2017*).

Efektem działania kladrybiny w tabletkach jest selektywny wpływ na odporność nabytą poprzez redukcję limfocytów B (CD19+) i T (CD4+ i CD8+), co doprowadza do następującej **selektywnej**

rekonstytucji populacji tych komórek umożliwiając równocześnie **uniknięcie ciągłej immunosupresji**, co odróżnia powyższą terapię od obecnie stosowanych metod leczniczych. Dodatkowo, kladrybina w tabletkach ma **działanie oszczędzające** dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie wrodzonej odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania *MAVENCLAD*[®] wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstytucji immunologicznej (Comi 2013, Leist 2011, Giovannoni 2017).

Dwa cykle krótkich kursów leczenia zapewniają długotrwałą stabilizację choroby z potencjalną zmianą jakościową w funkcjonowaniu systemu immunologicznego (Wiendl 2017, Giovannoni 2017). Selektowna rekonstytucja oznacza, że po podaniu leku poziom niektórych limfocytów, odpowiedzialnych za atakowanie komórek nerwowych gwałtownie spada (działanie selektywne), a potem ich populacje stopniowo się odbudowują i następuje regeneracja układu immunologicznego – liczba limfocytów stopniowo rośnie; w tak odtworzonym układzie autoagresja limfocytów jest istotnie mniej nasiloną, a choroba zostaje zatrzymana na długi czas nawet bez podawania leków.

Mechanizm działania większości pozostałych leków stosowanych w leczeniu SM sprawia, że konieczna jest ciągła immunosupresja, aby hamować szkodliwe dla układu nerwowego działanie limfocytów (Giovannoni 2017). Cząsteczki kladrybiny w tabletkach mają również zdolność do penetracji przez barierę krew-mózg docierając dzięki temu do płynu mózgowo-rdzeniowego (Leist 2011).

- **Umożliwia przyjęcie szczepienia przeciwko COVID-19**

MAVENCLAD[®] jest pierwszym i jedynym lekiem DMD, dla którego u pacjentów stosujących terapię tym lekiem, wykazano pełną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Wykazano, że u chorych stosujących *MAVENCLAD*[®] w czasie szczepienia przeciw COVID-19 **wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych** (Achiron 2021). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMDs wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021).

-
- **Umożliwia planowanie rodziny** – po 6 miesiącach od podania ostatniej dawki kladrybiny w tabletkach w roku 2., pacjentka może zdecydować się na posiadania dzieci.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), przedstawiono wybrane aspekty Charakterystyki Produktu Leczniczego *MAVENCLAD*[®]. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23.04.2021 r. (*ChPL MAVENCLAD*[®] 2021).

Tabela 28. Opis ocenianej interwencji – *MAVENCLAD*[®] (kładrybina).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1212/001
		EU/1/17/1212/002
		EU/1/17/1212/003
		EU/1/17/1212/004
		EU/1/17/1212/005
EU/1/17/1212/006		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	22 sierpnia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 kwietnia 2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	selektywne środki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA40
	Dostępne preparaty	MAVENCLAD [®] 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 1 tabletki MAVENCLAD [®] 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 4 tabletki

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

MAVENCLAD® 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 5 tabletek

MAVENCLAD® 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 6 tabletek

MAVENCLAD® 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 7 tabletek

MAVENCLAD® 10 mg tabletki, blister (alu/alu) 8 tabletek

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozynową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotydazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B.

Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotydowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek.

Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ogrywają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym.

Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że kladrybina wywiera długotrwały efekt poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego.

W badaniach największy odsetek pacjentów z limfopenią stopnia 3 lub 4 (<500 do 200 komórek/mm³ lub <200 komórek/mm³) obserwowano 2 miesiące po pierwszej dawce kladrybiny w każdym roku, co wskazuje na lukę czasową między stężeniem kladrybiny w osoczu a maksymalnym efektem hematologicznym.

W badaniach klinicznych dane uzyskane po zastosowaniu dawki całkowitej 3,5 mg/kg masy ciała wykazują stopniową poprawę mediany liczby limfocytów z powrotem do normy w tygodniu 84. Od pierwszej dawki kladrybiny (około 30 tygodni po ostatniej dawce kladrybiny). Liczby limfocytów u ponad 75% pacjentów powróciły do normy w tygodniu 144. od zastosowania pierwszej dawki kladrybiny (około 90 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki kladrybiny).

Leczenie kladrybiną stosowaną doustnie prowadzi do szybkiego zmniejszenia liczby krążących limfocytów T CD4+ i CD8+. Limfocyty T CD8+ wykazują mniej wyraźne zmniejszenie i szybszą odnowę niż limfocyty T CD4+, co prowadzi do okresowo zmniejszonego stosunku CD4 do CD8. Kladrybina zmniejsza liczbę limfocytów B CD19+ i komórek NK CD16+/CD56+, których odnowa jest również szybsza niż limfocytów T CD4+.

Właściwości farmakokinetyczne

Kladrybina jest prolekiem, który musi być fosforylowany wewnątrz komórki, aby osiągnąć aktywność biologiczną. Farmakokinetykę kladrybiny badano po podaniu doustnym i dożylnym pacjentom ze stwardnieniem rozsianym i pacjentom z nowotworami złośliwymi, oraz w układach *in vitro*.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kladrybina jest szybko wchłaniana. Po podawaniu 10 mg kladrybiny uzyskano średnie C_{max} w zakresie 22-29 ng/ml i odpowiednio średnie AUC w zakresie 80-101 ng x h/ml (średnie arytmetyczne z różnych badań).

Po doustnym podaniu kladrybiny na czczo mediana T_{max} wynosiła 0,5 h (zakres 0,5-1,5 h). Po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów wchłanianie kladrybiny było opóźnione (mediana T_{max} 1,5 h, zakres 1-3 h) i C_{max} było zmniejszone o 29% (na podstawie średniej geometrycznej), podczas gdy AUC pozostało niezmienione. Dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny stosowanej doustnie wynosiła około 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji jest duża, co wskazuje na rozległą dystrybucję tkankową i wychwyt wewnątrzkomórkowy. Badania wykazały średnią objętość dystrybucji kladrybiny w zakresie 480-490 l. Wiązanie kladrybiny przez białka osocza wynosi 20% i jest niezależne od stężenia w osoczu.

Dystrybucja kladrybiny przez błony biologiczne jest ułatwiona przez różne białka transportowe, w tym ENT1, CNT3 i BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że wpływ kladrybiny jest tylko minimalnie związany z P-gp. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z inhibitorami P-gp. Nie badano formalnie potencjalnego wpływu indukcji P-gp na dostępność biologiczną kladrybiny.

Badania *in vitro* wykazały nieznaczny mediowany przez transportery wychwyt kladrybiny do ludzkich hepatocytów. Kladrybina posiada właściwości przenikania przez barierę krew-mózg. Małe badanie u pacjentów chorych na nowotwór złośliwy wykazało współczynnik podziału pomiędzy płyn mózgowo-rdzeniowy a osocze wynoszący około 0,25.

Kladrybina i (lub) jej fosforylowane metabolity są w znacznym stopniu gromadzone i utrzymywane w ludzkich limfocytach. *In vitro* stosunek kumulacji wewnątrz- do zewnątrzkomórkowej wynosił około 30 do 40 już po 1 godzinie po ekspozycji na kladrybinę.

Metabolizm

Metabolizm kladrybiny badano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po podaniu jednej tabletki 10 mg i jednej dawki dożylny 3 mg. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, związek macierzysty kladrybina był głównym składnikiem obecnym w osoczu i w moczu. Metabolit 2-chloroadenina był metabolitem o drugorzędym znaczeniu zarówno w osoczu, jak i w moczu, np. stanowiącym tylko $\leq 3\%$ ekspozycji na lek macierzysty w osoczu po podaniu doustnym. W osoczu i w moczu znaleziono tylko ilości śladowe innych metabolitów.

W układach wątrobowych *in vitro* obserwowano nieznaczny metabolizm kladrybiny (co najmniej 90% niezmienionej kladrybiny).

Kladrybina nie jest istotnym substratem enzymów cytochromu P450 i nie wykazuje istotnego potencjału działania jako inhibitor enzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Nie przewiduje się, aby inhibicja tych enzymów lub polimorfizm genetyczny (np. CYP2D6, CYP2C9 lub CYP2C19) prowadziły do klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę kladrybiny lub ekspozycję na kladrybinę. Kladrybina nie ma istotnego klinicznie działania indukującego na enzymy CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4.

Po dostaniu się do komórek docelowych kladrybina ulega fosforylacji do monofosforanu kladrybiny (Cd-AMP) przez DCK (i również przez kinazę deoksyguanozyny w mitochondriach). Cd-AMP ulega następnie fosforylacji do difosforanu kladrybiny (Cd-ADP) i trifosforanu kladrybiny (Cd-ATP). Defosforylacja i deaktywacja Cd-AMP jest katalizowana przez cytoplazmatyczną 5'-NTazę. W badaniu farmakokinetyki wewnątrzkomórkowej Cd-AMP i Cd-ATP u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stężenie Cd-ATP wynosiło w przybliżeniu połowę stężenia Cd-AMP.

Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-AMP wynosił 15 h. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania Cd-ATP wynosił 10 godzin.

Eliminacja

W oparciu o dane farmakokinetyczne populacji zebrane z różnych badań mediany eliminacji wynosiły 22,2 l/h dla klirensu nerkowego i 23,4 l/h dla klirensu pozanerkowego. Klirens nerkowy przewyższa szybkość przesączania kłębuszkowego, co wskazuje na aktywne wydzielanie kladrybiny przez kanaliki nerkowe.

Pozanerkowa eliminacja kladrybiny (około 50%) składa się z nieznacznego metabolizmu wątrobowego i rozległej wewnątrzkomórkowej dystrybucji i zatrzymywania aktywnej pochodnej kladrybiny (Cd-ATP) w docelowym kompartmentie wewnątrzkomórkowym (tzn. limfocytach), a następnie eliminacji wewnątrzkomórkowego Cd-ATP zgodnie z cyklem życiowym i drogami eliminacji tych komórek.

Szacowany końcowy okres półtrwania dla typowego pacjenta z populacyjnej analizy farmakokinetycznej wynosi około 1 dnia. Nie prowadzi to jednak do kumulacji leku po dawkowaniu raz na dobę, ponieważ taki okres półtrwania stanowi tylko małą część AUC.

Zależność od dawki i czasu

Po podaniu doustnym kladrybiny w zakresie dawek 3-20 mg C_{max} i AUC zwiększają się w sposób liniowo proporcjonalny do dawki, wskazując, że na wchłanianie nie mają wpływu procesy ograniczone szybkością lub pojemnością aż do dawki doustnej 20 mg.

Nie obserwowano kumulacji stężeń kladrybiny w osoczu po podaniu wielokrotnym. Nie było oznak zmiany pierwotnej farmakokinetyki kladrybiny w sposób zależny od czasu po podaniu wielokrotnym.

Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę kladrybiny u pacjentów w podeszłym wieku ani u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym, ani też u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Populacyjna analiza kinetyczna nie wykazała żadnego wpływu wieku (zakres 18-65 lat) ani płci na farmakokinetykę kladrybiny.

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że klirens nerkowy kladrybiny zależy od klirensu kreatyniny. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną, obejmującą pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, szacuje się, że całkowity klirens u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} = 60$ ml/min) zmniejszy się umiarkowanie, prowadząc do zwiększenia ekspozycji o 25%.

Zaburzenia czynności wątroby

Wskazanie

Rola czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawana za nieznaczną.

Interakcje farmakokinetyczne

Badanie dotyczące interakcji u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazało, że dostępność biologiczna 10 mg kladrybiny doustnej nie była zmieniona w przypadku jednoczesnego podawania z pantoprazolem.

MAVENCLAD® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (patrz punkt 5.1: pacjentów z 1 rzutem w poprzednim roku i co najmniej 1 zmianą T1 Gd+ lub 9 lub więcej zmian T2 podczas leczenia innymi produktami DMD, • pacjentów z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku podczas leczenia DMD lub bez leczenia.

Leczenie produktem MAVENCLAD® musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Zalecana dawka całkowita produktu MAVENCLAD® to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.

Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.

Kryteria rozpoczęcia i kontynuowania leczenia

Liczba limfocytów musi:

- być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® w roku 1,
- wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® w roku 2.

Dawkowanie i sposób podawania

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać produktu MAVENCLAD®.

Podział dawki

Podział dawki całkowitej w okresie 2 lat podano w tabeli poniżej. Dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna. Nie badano doustnego stosowania kladrybiny u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.

Dawka produktu MAVENCLAD® na tydzień leczenia w zależności od masy ciała pacjenta w każdym roku leczenia:

Zakres masy ciała [kg]	Dawka w mg (liczba tabletek 10 mg) na tydzień leczenia	
	Tydzień leczenia 1	Tydzień leczenia 2
40 < 50	40 mg (4 tabletki)	40 mg (4 tabletki)
50 < 60	50 mg (5 tabletek)	50 mg (5 tabletek)

60 do <70	60 mg (6 tabletek)	60 mg (6 tabletek)
70 do <80	70 mg (7 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
80 do <90	80 mg (8 tabletek)	70 mg (7 tabletek)
90 do <100	90 mg (9 tabletek)	80 mg (8 tabletek)
100 do <110	100 mg (10 tabletek)	90 mg (9 tabletek)
110 i powyżej	100 mg (10 tabletek)	100 mg (10 tabletek)

Tabela poniżej pokazuje podział całkowitej liczby tabletek w poszczególnych dniach w tygodniu leczenia. Zaleca się przyjmowanie dawek dobowych kladrybiny w każdym tygodniu leczenia w odstępach 24 godzin, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawką dobową są dwie tabletki, obie tabletki należy przyjąć razem jako dawkę pojedynczą.

Całkowita liczba tabletek na tydzień	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu tego samego dnia według schematu leczenia. Nie wolno przyjmować pominiętej dawki razem z następną zaplanowaną dawką kolejnego dnia. W przypadku pominięcia dawki pacjent musi przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia i zwiększyć liczbę dni w danym tygodniu leczenia. W przypadku pominięcia dwóch kolejnych dawek zastosowanie ma taka sama reguła, a liczba dni w tygodniu leczenia zwiększa się o dwa dni.

Jednoczesne stosowanie innych doustnych produktów leczniczych

Przeciwwskazania

W dniach stosowania kładrybiny zaleca się, aby podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu MAVENCLAD®.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60-89 ml/min) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu produkt MAVENCLAD® jest przeciwwskazany u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kładrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu MAVENCLAD® u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 6 według skali Childa-Pugha).

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne kładrybiny podawanej doustnie w leczeniu stwardnienia rozsianego nie obejmowały pacjentów w wieku ponad 65 lat, dlatego nie wiadomo, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie wiekowej jest odmienna niż u młodszych pacjentów.

Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania produktu MAVENCLAD® u pacjentów w podeszłym wieku, uwzględniając potencjalnie większą częstość zaburzeń czynności wątroby lub nerek, współistniejących chorób i innych farmakoterapii.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MAVENCLAD® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

MAVENCLAD® jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować, popijając wodą i połykając bez gryzienia. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich połknięcie natychmiast po wyjęciu z blistra. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletkę leżała na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletkę wypadła z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym.

Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
- Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Rozpoczęcie leczenia kładrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne
- Aktywna złośliwa choroba nowotworowa
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min)
- Cięża i karmienie piersią (

Obserwacja hematologiczna

Mechanizm działania kładrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie.

Można oczekiwać wystąpienia addytywnych hematologicznych działań niepożądanych w przypadku podawania kładrybiny przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny.

Liczbę limfocytów należy oznaczyć:

- przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® w roku 1,
- przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® w roku 2,
- 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości.

Zakażenia

Kładrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby.

Mogą się uaktywnić utajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przed rozpoczęciem leczenia w roku 1 i roku 2. Rozpoczęcie stosowania produktu MAVENCLAD® należy opóźnić aż do odpowiedniego wyleczenia zakażenia.

Opóźnienie rozpoczęcia stosowania kładrybiny należy rozważyć również u pacjentów z ostrym zakażeniem, aż do całkowitego opanowania zakażenia.

Szczególną uwagę zaleca się w przypadku pacjentów z brakiem ekspozycji na wirus ospy wietrznej i półpaśca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia kładrybiną zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał. Rozpoczęcie leczenia produktem MAVENCLAD® należy odroczyć o 4-6 tygodni, w celu umożliwienia wystąpienia pełnego działania szczepionki.

Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów stosujących kładrybinę. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/mm³, należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4.

Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/mm³ należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpasiec. Jeśli pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwważne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu MAVENCLAD® aż do całkowitego ustąpienia zakażenia.

Wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę drogą pozajelitową w leczeniu białaczki włochatokomórkowej w różnych schematach leczenia zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

W bazie danych badań klinicznych dotyczących stosowania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego (1 976 pacjentów, 8 650 pacjento-lat) nie zgłoszono żadnego przypadku PML. Jednak przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® należy wykonać początkowe badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zwykle w ciągu 3 miesięcy).

Nowotwory złośliwe

W badaniach klinicznych, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Produkt MAVENCLAD® jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z aktywnymi nowotworami złośliwymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym produktem MAVENCLAD® należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu.

Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do spółdenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kladrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

W czasie leczenia kladrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leżeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.

Transfuzje krwi

U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest napromienianie komórkowych składników krwi w celu zapobiegnięcia wystąpieniu związanej z przetoczeniem reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *transfusion-related graft-versus-host disease*). Zaleca się konsultację z hematologiem.

Zmiana leczenia na kladrybinę i z kladrybiny

U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD® należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu produktem MAVENCLAD®.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego należy na wstępie wykonać badanie MRI.

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych stosowanie produktu MAVENCLAD® nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha)

Leczenie produktem MAVENCLAD® musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy MAVENCLAD® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 10.8).

W ramach wspomnianego programu lekowego leczenie kładrybiną w tabletkach mogą otrzymać chorzy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaniem postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozсіяnego (RRMS) opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu, z brakiem przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, którzy spełniają następujące kryteria:

1) brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków (pkt a oraz pkt b):

a) liczba i ciężkość rzutów:

i. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub

ii. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;

b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

i. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),

ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2

lub

2) szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt b):

- a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);
- b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
 - i. więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub
 - ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

Ponadto u wszystkich pacjentów liczba limfocytów musi być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii. W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach. Wymagane jest również stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego stosowanego leku.

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) został poddany ocenie AOTMiT w 2018 roku (nr zlecenia 121/2018). Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2018 wskazywało na zasadność objęcia refundacją kladrybiny w tabletkach w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku, zmian w zakresie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz uwzględnienia zmian w zapisach programu lekowego dotyczących monitorowania leczenia. Przedstawione Radzie wyniki analiz wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść kladrybiny w zakresie skuteczności w populacji HDA w porównaniu z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a-30 µg (IFN B1a 30), interferonem beat-1a 44 µg (IFN B1a 33), a także fumaranem dimetylu (DMF). Nie wykazano znamienych różnic w skuteczności pomiędzy kladrybiną a natalizumabem, fingolimodem i alem-tuzumabem, co świadczy o ich porównywalnej skuteczności. Kladrybina charakteryzowała się również zbliżonym profilem bezpieczeństwa stosowania w porównaniu do komparatorów w szerszej niż wnioskowana populacji, bez uwzględnienia rzutów choroby (*AOTMiT 2018*).

Prezes AOTMiT przychylając do stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendował objęcie refundacją produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii (*AOTMiT 2018a*).

Tabela 29. Wnioski Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące oceny produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kladrybina).

Lek [nazwa handlowa] (numer zlecenia AOTMiT)	Rok	Oceniane wskazanie	Opinia/rekomendacja
KLADRYBINA W TABLETKACH [<i>MAVENCLAD</i> [®]] (<i>AOTMiT 121/2018</i>)	2018	Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w ramach programu lekowego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku <u>pod warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących programu lekowego, ceny leku czy proponowanego RSS.</u> Prezes Agencji uznaje za zasadne objęcie refundacją <u>pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.</u>

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybin w tabletkach) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania kladrybiny w tabletkach w powyższym wskazaniu odnaleziono na stronach: HAS, NICE, CADTH, PBAC, NCPE, IQWiG i SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 03.09.2021 r.:

Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2020	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności (<i>HAS 2020</i>)
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2019	pozytywna	Kladrybina w tabletkach jest rekomendowana przez NICE jako opcja w leczeniu wysoce aktywnej postaci SM, u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 rzutami w poprzednim roku i ○ 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub <ul style="list-style-type: none"> z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI (<i>NICE 2019</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2018	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności: <ul style="list-style-type: none"> charakteryzujący się niewystarczającą odpowiedzią na wcześniej stosowaną terapię lub z nietolerancją takiego leczenia i z ≥ 1 rzutem w ciągu ostatnich 12 miesięcy; pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu i diagnostyce RRMS (<i>CADTH 2018</i>).
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2018	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności: z przynajmniej dwoma udokumentowanymi rzutami w poprzednich dwóch latach (<i>PBAC 2018</i>).
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2018	niejednoznaczna	Nie udowodniono wyższości kladrybiny w tabletkach nad stosowanymi schematami leczenia w rzutowych postaciach SM (<i>IQWiG 2018</i>).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2018	pozytywna	Rekomenduje się stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności (<i>SMC 2018</i>).
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	b.d.	b.d.	Brak oceny w analizowanym wskazaniu.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	b.d.	b.d.	Zaniechano wykonywania analizy z racji wydania oceny przez NICE

Eksperti francuskiej agencji HTA **Haute Autorite de Sante** wydali w 2020 roku pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji kladrybiny w tabletkach w leczeniu pacjentów chorych na RRMS o wysokiej aktywności, w ramach listy technologii objętych ubezpieczeniem społecznym oraz listy leków dopuszczonych do użytku szpitalnego. Decyzja o objęciu refundacją została podjęta mimo braku informacji o dodatkowej korzyści (ASMR V) ze stosowania kladrybiny wśród pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności, ocenianej w porównaniu do terapii obecnie dostępnych dla francuskich chorych (natalizumabu, alemtuzumabu i okrelizumabu). W związku z powyższym w rekomendacji zawarto zalecenie, aby leczenie kladrybiną było zarezerwowane dla pacjentów, u których nie można zastosować obecnie refundowanego leczenia lub po niepowodzeniu takiej terapii (*HAS 2020*).

Na stronach *National Institute for Health and Care Excellence* odnaleziono pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] z 2019 roku. Eksperti zalecają stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych chorych z RRMS o dużej aktywności. Zgodnie z zaleceniami NICE kladrybina w tabletkach stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów:

- z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej:
 - 2 rzutami w poprzednim roku i
 - 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub
- z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI (*NICE 2019*).

Decyzję uzasadniono wynikami badań klinicznych, które wskazują, że kladrybina w tabletkach zmniejsza liczbę rzutów oraz spowalnia progresję niepełnosprawności u pacjentów z RRMS w porównaniu do placebo. Na podstawie wyników porównania pośredniego uznano, że leczenie kladrybiną charakteryzuje się porównywalną skutecznością do innych terapii w ramach ocenianych populacji chorych (jako komparatory wskazano alemtuzumab i natalizumab w populacji chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego oraz alemtuzumab i fingolimod w populacji chorych nieodpowiadających na leczenie DMD). Dodatkowym, pozytywnym aspektem przemawiającym na korzyść kladrybiny w tabletkach był niższy koszt leczenia w porównaniu z innymi terapiami. Stosowanie produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] związane jest również z korzystniejszym schematem dawkowania oraz rzadszą koniecznością monitorowania leczenia w stosunku do innych terapii, które wymagają częstszego stosowania doustnego bądź iniekcji (*NICE 2019*).

Na stronie internetowej *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* w 2018 roku ukazała się rekomendacja dotycząca rozpoczęcia refundacji kladrybiny w tabletkach, jako opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z RRMS, którzy charakteryzowali się niewystarczającą odpowiedzią na wcześniej stosowaną terapię RRMS lub z nietolerancją takiego leczenia i u których wysytał co najmniej 1 rzut w trakcie ostatnich 12 miesięcy, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Chorzy przyjmujący kladrybinę w tabletkach powinni znajdować się pod opieką lekarza doświadczonego w diagnostyce i leczeniu RRMS.

Decyzję o refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] podjęto na podstawie wyników badania klinicznego *CLARITY*, które wskazują, że doustna kladrybina znamienne zmniejsza liczbę rzutów choroby oraz spowalnia progresję choroby w porównaniu do placebo. Dodatkowo w rekomendacji wskazywano, że kladrybina charakteryzuje się odmiennym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych dostępnych dla chorych na RRMS leków modyfikujących przebieg choroby, dzięki czemu poszerzy możliwości ich leczenia. Pozytywnie o wdrożeniu nowego produktu wypowiedziały się również towarzystwa pacjentów (*CADTH 2018*).

Komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w 2018 wydał dokument wskazujący na słusność uwzględnienia kladrybiny w tabletkach jako refundowanej metody leczenia osób chorych z potwierdzonym klinicznie RRMS, u których w poprzednich dwóch latach stwierdzono przynajmniej 2 udokumentowane rzuty. Rekomendacja została oparta na ocenie efektywności kosztowej leczenia kladrybiny w porównaniu do leczenia fingolimodem w perspektywie dwóch lat leczenia. Przy wydaniu pozytywnej rekomendacji wzięto pod uwagę także opinię Australijsko-Nowozelandzkiego Stowarzyszenia Neurologów (*ANZAN*) oraz punkt widzenia pacjentów, którzy postrzegali kladrybinę w tabletkach jako produkt bezpieczny z korzystnym schematem dawkowania. Wskazano także, że stosowanie przez pacjentów produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] przyczyni się do oszczędności po stronie płatnika. Porównano poziom wydatkowania pomiędzy kladrybiną, a fingolimodem i stwierdzono, iż objęcie refundacją *Mavencladu* jest korzystne ekonomicznie (*PBAC 2018*).

Irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* wydała w 2018 pozytywną opinię dotyczącą refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®]. Finansowaniem zostali objęci dorośli chorzy z RRMS o wysokiej aktywności, stwierdzonym w oparciu o objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. Decyzję o refundacji podjęto na podstawie efektywności kosztowej leczenia kladrybiną w stosunku do wszystkich alternatywnych metod leczenia (alemtuzumabu, natalizumabu, fingolimodu) (*NCPE 2018*).

Eksperti *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* poddali ocenie skuteczność stosowania kladrybiny w tabletkach w trzech populacjach:

- (1) u dorosłych pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności choroby, którzy nie byli do tej pory leczeni preparatami modyfikującymi przebieg choroby – jako komparator uznano interferon-beta 1a i interferon beta-1b.

- (2) kładrybiną w tabletkach u chorych z RRMS po wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby w porównaniu z leczeniem fingolimodem lub alemtuzumabem (w szczególnych przypadkach interferonami lub octanem glatirameru).
- (3) u chorych z postacią SPMS z rzutami, u których terapię kładrybiną w tabletkach porównywano z interferonami.

Ze względu na brak odpowiednich danych do analizy, w żadnej z populacji nie udało się udowodnić dodatkowej korzyści ze stosowania kładrybiny w tabletkach w porównaniu z uwzględnionymi komparatorami (*IQWiG 2018*).

Scottish Medicine Consortium ukończyło w 2018 roku ocenę kładrybiny w tabletkach i wydało rekomendację na temat jej stosowania w Szkocji. Produkt leczniczy **MAVENCLAD®** został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Ekspertki SMC podali definicję populacji, u której zaleca się stosowanie powyższego leku:

- pacjenci z szybko postępującą postacią choroby RRMS (RES): pacjenci z ≥ 2 rzutami choroby w ostatnim roku niezależnie od leczenia oraz ≥ 1 zmianą T1 Gd(+)
- pacjenci z aktywną chorobą pomimo leczenia (SOT): pacjenci z ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby oraz ≥ 1 zmianą T1 Gd (+) lub ≥ 9 zmianami T2.

Decyzja dotycząca refundacji kładrybiny w tabletkach wynikała z wyników badania klinicznego *CLARITY*, które wskazywały na istotną poprawę wyników klinicznych (zmniejszenie rocznej częstości rzutów oraz opóźnienie rozwoju choroby ocenianej wg skali EDSS) wśród pacjentów stosujących kładrybinę w tabletkach w porównaniu do placebo w populacji HDA. W ramach przedłożonych analiz przeprowadzono również porównanie pośrednie kładrybiny w tabletkach z alemtuzumabem, natalizumabem, daklizumabem i fingolimodem dla populacji RES oraz z fingolimodem w populacji SOT, w wyniku którego wykazano zbliżoną skuteczność porównywanych leków. Ekspertki kliniczni SMC stwierdzili, że kładrybina powinna być refundowana ze względu na doustny sposób podawania, co ułatwi przestrzeganie zaleceń przez pacjentów w stosunku do podawania leków pozajelitowo. Należy rozważyć stosowanie kładrybiny w tabletkach jako alternatywy dla fingolimodu, alemtuzumabu, natalizumabu oraz daklizumabu (*SMC 2018*).

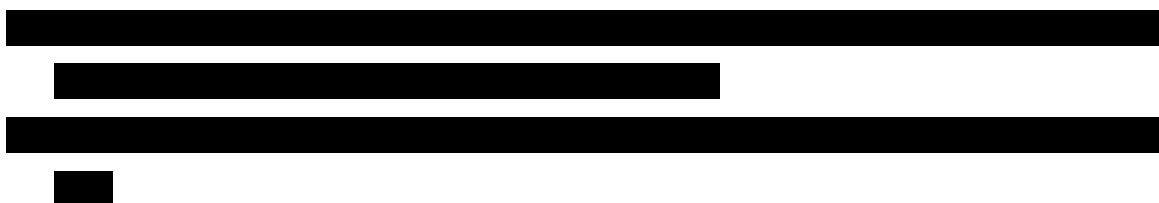
7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W Polsce w ramach leczenia stwardnienia rozsianego finansowanego ze środków publicznych dostępne są dwa programy lekowe: „Leczenie stwardnienia rozsianego” i „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego”, stanowiące odpowiednio załącznik B.29 i B.46 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Program lekowy B.29 dotyczy stosowania interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu w leczeniu postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. Program lekowy B.46 dotyczy stosowania leków dedykowanych chorobie o wysokiej aktywności – fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu, okrelizumabu i kładrybiny w tabletkach w RRMS – w ramach kolejnej linii leczenia, po całkowitej nieskuteczności 1 linii leczenia, czyli braku odpowiedzi na co najmniej roczny kurs leczenia jednym z leków 1 linii [wszystkie wskazane terapie] lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM (RES) [leczenie fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem lub kładrybiną w tabletkach] oraz chorych z rozpoznaniem postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego (PPMS) [terapia okrelizumabem].

W ramach wnioskowanego programu populację docelową dla kładrybiny w tabletkach stanowić będą dwie grupy pacjentów pacjentów z rozpoznaniem rzutowej postaci stwardnienia rozsianego:



[Redacted text block]

Obecnie pacjent leczony w ramach programu B.29, aby zmienić leczenie na któryś z leków wysoce skutecznych (w tym kładrybinę) musi wykazywać całkowitą nieskuteczność 1 linii leczenia i zostać włączony do programu lekowego B.46. Wszystkie leki w programie B.46 mają wspólne kryteria kwalifikacji do leczenia 2 linii RRMS lub RES RRMS.

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Chorzy nieleczeni w przypadku wystąpienia rzutu choroby (1 rzut) lub zmian w MRI (1 zmiana T1 Gd (+)) mogą zostać włączeni do programu B.29, natomiast gdy wystąpią u nich szybko rozwijająca się ciężka postać SM, definiowana jako obecność co najmniej 2 rzutów choroby oraz zmiany w MRI (2 zmiany T1 Gd(+) lub 3 nowe T2) trafiają do programu B.46. [Redacted text]

[Redacted text block]

██████████ jest zgodne z zapisami ChPL MAVENCLAD® oraz z obecnie rekomendowanym sposobem postępowania wskazującym na korzyści z rozpoczęcia terapii od leków wysoce skutecznych, wywołaniu indukcji i rekonstrukcji układu immunologicznego (*Callegari 2021, Prosperini 2020, Schmierer 2021, He 2020*).

Z uwagi na powyższe należy przyjąć, że komparatorami dla kladrybiny w tabletkach w ramach przedłożonych analiz będą leki refundowane w ramach programu B.29: interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid. Jako dodatkowy komparator należy przyjąć placebo celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w badaniach RCT, a także celem umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMIT 2016*). Należy jednak zauważyć, że jak wskazują eksperci EMA, stwardnienie rozsiane stanowi jednostkę chorobową o przewlekłym przebiegu i zazwyczaj powolnym postępie choroby i z tych względów oraz dzięki dostępności skutecznych preparatów modyfikujących przebieg choroby, ocena przeżycia całkowitego jest utrudniona (*EMA 2015*).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zaleceniami EMA leczenie modyfikujące przebieg choroby w przypadku chorych na RRSM ma za główny cel zapobieganie i/lub modyfikację częstości rzutów choroby, jak również zapobieganie lub opóźnianie rozwoju niepełnosprawności (*EMA 2015*). Z uwagi na powyższe, według ekspertów EMA, jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach oceniających DMD w leczeniu RRMS należy uwzględnić roczną część rzutów (ARR) oraz czas do wystąpienia rzutu choroby (*EMA 2015*).

Wśród drugorzędowych punktów końcowych wymieniane są miary odnoszące się do oceny nasilenia choroby oraz wpływu leczenia na przebieg choroby/rozwój niepełnosprawności (*EMA 2015*). Do oceny niepełnosprawności wśród chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS (z ang. *Expanded Disability Status Scale*). Korzystne może być także zastosowanie innych specyficznych metod oceniających niepełnosprawność jak np. skale oceny neurologicznej, ilościowe testy neurologiczne (np. MSFC, z ang. *Multiple Sclerosis Functional Scale*). Analiza EDSS w dłuższym okresie czasu pozwala na ocenę braku utrzymującej się w okresie 3-miesięcznym lub 6-miesięcznym progresji niepełnosprawności w EDSS, lub ocenę utrzymującej się poprawy niepełnosprawności w skali EDSS w analogicznych okresach (SDI, z ang. *Sustained Disability Improvement*). Ważnym elementem monitorowania leczenia jest ocena aktywności choroby na podstawie obrazowania mózgowia. Ocenie podlegają uwidaczniane w MRI zmiany aktywne, wzmacniające się kontrastem gadolinowym zmiany w sekwencji T1 lub nowo powstałe/powiększające się zmiany w sekwencji T2, związane z rzutami choroby i aktywnością demielinizacyjną. Ich pojawienie się świadczy o progresji choroby oraz ma wpływ na pogłębienie niepełnosprawności pacjenta. Częścią oceny MRI może być również analiza utraty objętości tkanki mózgowej (ocena atrofii mózgu). Wszystkie te powyższe punkty końcowe są ujęte w jednym złożonym – NEDA (z ang. *no evidence of disease activity*), który odzwierciedla łącznie cele leczenia RRMS (brak rzutów, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności oraz brak aktywnych zmian w MRI).

Ponieważ objawy SM istotnie wpływają na upośledzenie jakości życia pacjentów należy uwzględnić ją wśród ocenianych punktów końcowych – PROs (z ang. *patient reported outcomes*). Istotne jest również uwzględnienie konieczności zastosowania leczenia objawowego oraz leczenia ratunkowego, związanego z rzutami. Ocena ta może zostać poszerzona o analizę zużycia zasobów medycznych i niemedycznych przeprowadzoną z perspektywy społecznej i utratę produktywności.

W ocenie należy uwzględnić również parametry związane z bezpieczeństwem/tolerancją stosowanej terapii. Jako iż kładrybina zaliczana jest do leków immunomodulujących należy, poza ogólnymi kategoriami jak ciężkie/poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, uwzględnić również częstość występowania zakażeń, chorób autoimmunologicznych czy zdarzeń związanych ze zmniejszoną odpornością (EMA 2015).

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Gilenya (AOTMiT 86/2019 AWA) zebrano opinie ekspertów klinicznych dotyczące istotnie klinicznych punktów końcowych dla oceny leków w populacji chorych na SM. Efekty zdrowotne związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznane za istotne klinicznie punkty końcowe w opinii ekspertów klinicznych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Efekty zdrowotne związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznane za istotne klinicznie punkty końcowe w opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT 86/2019 AWA).

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
ARR	<p>„Każdy rzut choroby może pozostawić deficyt neurologiczny czyli nasilenie niepełnosprawności wyrażonej w skali EDSS, zatem zmniejszenie liczny rzutów o 1 rzut choroby w ciągu roku jest różnicą odczuwalną przez chorego.”</p> <p>„W przypadku rzutu istnieje zagrożenie, iż część objawów po zakończeniu rzutu nie ulegnie cofnięciu. Procesy zapalne i rzuty mogą skutkować szybszym postępem niepełnosprawności.”</p> <p>„Mniejsza ilość rzutów to mniej zaostrzeń choroby u pacjenta; potencjalnie rzut choroby (w większości wypadków) kończy się hospitalizacją, zaostrzeniem objawów, koniecznością podania sterydów dożylnie; generuje koszty dla systemu opieki zdrowotnej (zwolnienia lekarskie, rehabilitacja) i koszty społeczne (zwolnienia lekarskie, absencje chorobowe, niemożność normalnego funkcjonowania społecznego, w pracy i rodzinie).”</p>
Brak aktywności choroby w MRI/zmian w obrazie MRI	<p>„Wystąpienie nowej zmian/nowych zmian w zakresie ognisk demielinizacyjnych jest związane z postępującym uszkodzeniem aksonalnym i z postępowaniem niepełnosprawności wyrażonej w skali EDSS.”</p> <p>„Nowe zmiany w mózgu to dla pacjenta potencjalne utrudnienie funkcjonalne (zależnie od umiejscowienia i wielkości zmian w mózgu oraz związanych z nimi procesów zapalnych) dotyczące szeregu układu funkcjonalnych (narząd ruchu, wzrok, równowaga, funkcje poznawcze itp.).”</p>
Stopień niepełnosprawności wg EDSS	<p>Istotne pogorszenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost o ≥ 1 pkt, jeśli wynik początkowy wyniósł $< 5,5$ pkt

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost o $\geq 0,5$ pkt, jeśli wynik początkowy wyniósł $\geq 5,5$ pkt „Im niższa liczba punktów wg EDSS tym niższy stopień niepełnosprawności. Wzrost postępu niepełnosprawności jest odczuwalny przez chorego.”
NEDA	„Kryteria traktowane wspólnie: brak rzutów, brak postępu niepełnosprawności, brak nowych zmian i zmian wzmocnionych po kontraście.”
Bezpieczeństwo	„Istotne klinicznie i odczuwalne jest każde zdarzenie/działanie niepożądane związane lub możliwie związane z zastosowanym leczeniem.”
ARR EDSS MRI NEDA	roczna częstość rzutów (z ang. <i>annual relapse rate</i>) definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy; skala EDSS (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>); rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>); brak dowodów aktywności choroby (z ang. <i>no evidence of disease activity</i>).

Uwzględniając powyższe zalecania, opinie ekspertów oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone punkty końcowe wymienione w tabeli poniżej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

Tabela 32. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> w opinii EMA SM jest chorobą o przewlekłym przebiegu i zazwyczaj powolnym postępie choroby i z tych względów oraz dzięki dostępności skutecznych preparatów modyfikujących przebieg choroby, ocena przeżycia całkowitego jest utrudniona
ARR	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie rzutów przyczynia się progresji choroby i oznacza nieskuteczność leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i progresję niepełnosprawności, ostatecznie w przypadkach skrajnej progresji niepełnosprawności może prowadzić do zgonu związek z jakością życia – wystąpienie rzutów oznacza pogorszenie objawów chorobowych i pogłębienie niepełnosprawności
Pacjenci wolni od rzutów	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie rzutów przyczynia się progresji choroby i oznacza nieskuteczność leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i progresję niepełnosprawności, ostatecznie w przypadkach skrajnej progresji niepełnosprawności może prowadzić do zgonu związek z jakością życia – wystąpienie rzutów oznacza pogorszenie objawów chorobowych i pogłębienie niepełnosprawności
Brak aktywności choroby w MRI/zmian w obrazie MRI	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych związek z przebiegiem i/lub nasileniem choroby – wystąpienie nowej zmiany/nowych zmian jest związane z postępowaniem niepełnosprawności wyrażonej w skali EDSS związek z jakością życia – wystąpienie nowej zmiany/nowych zmian oznacza pogorszenie objawów chorobowych i pogłębienie niepełnosprawności

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Ocena progresji stopnia niepełnosprawności wg EDSS	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia • związek ze śmiertelnością – w przypadkach skrajnej progresji niepełnosprawności może wystąpić zgon • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych i pogłębienie niepełnosprawności
NEDA	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych • złożony punkt końcowy odzwierciedlający łącznie cele leczenia RRMS (brak rzutów, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności oraz brak aktywnych zmian w MRI) • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia • związek z przebiegiem leczenia oraz z jakością życia
Bezpieczeństwo	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia • punkt końcowy typu PROs
Konieczność leczenia ratunkowego	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia, odzwierciedla kontrolę choroby i częstość rzutów
Zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia oraz z jakością życia- odzwierciedla kontrolę choroby, progresję niepełnosprawności i częstość rzutów

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1. (Higgins 2020).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 33. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; ▪ Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; ▪ wiek od 18 roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci i młodzież (wiek < 18 r.ż.) ▪ Inne postaci stwardnienia rozsianego: pierwotnie postępująca (PPMS), wtórnie postępująca (SPSMS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo [PBO] ▪ octan glatirameru 20 lub 40 mg sc 1 × dziennie [GA] ▪ interferon beta-1a 30 µg raz/tydzień i.m. [IFN B1a 30] lub 44 µg 3 razy/tydzień s.c. [IFN B1a 44] ▪ interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień s.c. [IFN B1b 250] ▪ pegylowany interferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie s.c. [pegIFN B1a 125] ▪ teryflunomid 14 mg 1 × dziennie p.o. [TER] ▪ fumaran dimetylu 240 mg 2 × dziennie [DMF] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne komparatory (np. alemtuzumab, natalizumab, fingolimod) ▪ umożliwiono włączenie innych interwencji celem domknięcia sieci porównania pośredniego (w przypadku tych dodatkowych węzłów sieci włączano badania umożliwiające co najmniej ocenę skuteczności klinicznej)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite, ▪ roczny wskaźnik rzutów (ARR), ▪ brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), ▪ pacjenci wolni od rzutów, ▪ czas do pierwszego rzutu, ▪ brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3 i 6 miesięcy), ▪ utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (SDI), ▪ aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, ▪ utrata objętości tkanki mózgowej, ▪ konieczność leczenia ratunkowego, ▪ jakość życia (PROs), ▪ zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, ▪ bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kładrybina w tabletkach: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketinowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań włączonych ▪ Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego (interferon beta, peginterferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, placebo), oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim	pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

W przypadku stwierdzenia istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (kladrybina w tabletkach) i komparatorami, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) należy przeprowadzić techniką analizy użyteczności kosztów (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). W myśl wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie użyteczności kosztów należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do opóźnienia progresji niepełnosprawności, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej, obejmującej m.in. koszty opieki nieformalnej i koszty utraconej produktywności związane z niezdolnością do pracy na skutek postępu niepełnosprawności.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania kładrybiny w tabletkach we wnioskowanym wskazaniu oraz – w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający dostępność leczenia kładrybiną w tabletkach jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych na aktualnie obowiązujących zasadach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego MAVENCLAD® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem terapii kładrybiną w tabletkach. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont

czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – interferon beta-1a

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Rebif z dnia 07.01.2021 (*ChPL Rebif 2021*).

Tabela 34. Opis komparatora - interferon beta-1a.

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/98/063/001
		EU/1/98/063/002
		EU/1/98/063/003 EU/1/98/063/020
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	07.01.2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunostymulujące, interferony
	Kod ATC	L03AB07
	Dostępne preparaty	Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 ampułkostrzykawka Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 3 ampułkostrzykawki

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

	<p>Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 12 ampułkostrzykawek</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>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. 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 silnie 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.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.</p> <p>Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.</p>

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

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

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze

Identyfikowalność

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

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

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

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif.

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie.

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times$ GGN), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby. Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włośniczkowych (ang. *collapsing FSGS*), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif. Zmiany wyników badań laboratoryjnych ze stosowaniem interferonów związane są z zmianami wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu.

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał

osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). 6 Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif. Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego. Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej- alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą- alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie interferon beta-1a jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.2 Opis komparatora – interferon beta-1b

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Betaferon z dnia 09.12.2020 r. (*ChPL Betaferon 2020*).

Tabela 35. Opis komparatora - interferon beta-1b.

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/95/003/005
		EU/1/95/003/006
		EU/1/95/003/007
		EU/1/95/003/008
		EU/1/95/003/009
		EU/1/95/003/010
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	09.12.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Cytokiny, Interferony
	Kod ATC	L03 AB 08
	Dostępne preparaty	Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 x (1 fiolka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiolki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 x 15 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem) (Zestaw przeznaczony do stopniowego zwiększania dawki)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 14 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 x 14 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Betaferon 250 mikrogramów/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 x 14 x (1 fiołka + 1 ampułkostrzykawka + 1 łącznik fiołki z igłą + 2 waciki nasączone alkoholem)

Właściwości farmakodynamiczne

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 niejednakową 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. 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. Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon na układ sercowonaczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrzne.

Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie produktu Betaferon w surowicy oznaczano u pacjentów i ochotników na podstawie nie w pełni swoistych testów biologicznych. Po podaniu podskórnym 500 mikrogramów interferonu beta-1b (16,0 milionów j.m.) maksymalne stężenie leku w surowicy występowało po 1-8 godzinach, osiągając wartość około 40 j.m./ml. Na podstawie różnych badań, średnia wartość klirensu i okresu półtrwania fazy dyspozycji z surowicy wynosiły odpowiednio 30 ml·min⁻¹·kg⁻¹ i 5 godzin. Podawanie produktu Betaferon co drugi dzień nie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy. W

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Wskazanie

czasie leczenia nie zmieniają się również właściwości farmakokinetyczne leku. Całkowita biodostępność interferonu beta-1b po podaniu podskórnym wynosiła około 50%.

Betaferon jest wskazany w leczeniu:

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

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

Dawkowanie*Dorośli*

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymującej produkt Betaferon w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnym co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnym co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz tabela poniżej). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. W celu stopniowego ustalania dawki w okresie rozpoczynania leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami.

Schemat zwiększania dawki (okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane).

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

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon.

Sposób podawania

Do wstrzyknięcia podskórnego.

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

Identyfikowalność

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

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia układu nerwowego

Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę opornej na leczenie. Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania laboratoryjne

Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych. Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, ALAT i γ -GT). Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią (izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu). Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu Betaferon w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zespół nerczycowy

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

Zaburzenia serca

Betaferon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon. Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu Betaferon na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów

beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca. Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu Betaferon zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*- TMA) i niedokrwistość hemolityczna (ang. *haemolytic anaemia*- HA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy mątopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*- TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (ang. *hemolytic-uremic syndrome*- HUS). Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. Ponadto, podczas stosowania produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (HA) niezwiązanej z mikroangiopatią zakrzepową, w tym immunologiczną HA. Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i śmiertelne. Przypadki TMA i (lub) HA notowano w różnych punktach czasowych podczas leczenia i mogą one wystąpić od kilku tygodni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta. W razie rozpoznania TMA i (lub) HA i kiedy podejrzewa się związek z produktem Betaferon, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w przypadku TMA rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Betaferon.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu Betaferon i podjąć odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon, obserwowano martwicę (patrz punkt 4.8). Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon. Jeżeli powstaną zmiany wielogniskowe, Betaferon należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:

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

Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych. Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

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

W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał. W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem Betaferon; w tej grupie u 60% (53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. clinically definite multiple sclerosis-CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej. W badaniach w warunkach in vitro wykazano, że Betaferon reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach in vivo i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem Betaferon. Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta niż tylko na podstawie aktywności neutralizacyjnej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie interferon beta-1b jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.3 Opis komparatora – peginterferon beta-1a

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Plegridy z dnia 11.03.2021 r. (*ChPL Plegridy 2021*).

Tabela 36. Opis komparatora - peginterferon beta-1a.

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/934/001
		EU/1/14/934/002
		EU/1/14/934/003
		EU/1/14/934/004
		EU/1/14/934/005
		EU/1/14/934/006
		EU/1/14/934/007
EU/1/14/934/008		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 marca 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11.03.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony
	Kod ATC	L03AB13
	Dostępne preparaty	Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

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.

Właściwości farmakodynamiczne

Peginterferon beta-1a to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką 13 metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których peginterferon beta-1a może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie up-regulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie „down-regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania peginterferonu beta-1a w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} (\pm SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie. Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC_{168h}) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną (\pm SE) wynosiła 481 ± 105 l.

Metabolizm i eliminacja

Uważa się, że główną drogą eliminacji peginterferonu beta-1a jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości in vivo niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym $t_{1/2}$ (\pm SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 65. lat jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65 lat) nie stwierdzono jednak wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i C_{max} (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤ 80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do 80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium 18 niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i C_{max} co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Rasa

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Badanie biorównoważności w przypadku podawania domięśniowego i podskórnego

Profile farmakokinetyczne po podaniu domięśniowym i podskórnym pojedynczych dawek 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a zdrowym ochotnikom były podobne, przy czym stężenia maksymalne osiągnięto po upływie 40,0 godzin po podaniu dawki (zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym), natomiast wartości $t_{1/2}$ wyniosły, odpowiednio, 97,1 godziny i 79,1 godziny. Ponadto analiza statystyczna wartości C_{max} i AUC_{∞} wykazała biorównoważność podawania domięśniowego i podskórnego peginterferonu beta-1a w dawce 125 mikrogramów. Stosunek średnich geometrycznych (przedział ufności 90%) po podaniu domięśniowym względem podania podskórnego wyniósł 1,08 (0,98 do 1,20) dla parametru C_{max} i 1,09 (1,02 do 1,16) dla parametru AUC_{∞} .

Wskazanie

Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Produkt Plegridy można podawać podskórnym za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub ampułko-strzykawki albo domięśniowo przy użyciu ampułko-

strzykawki. Wykazano, że podawany podskórnie peginterferon beta-1a jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla peginterferon beta-1a wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności peginterferon beta-1a stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia podskórnego lub domięśniowego od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).

Droga podskórna

Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi podskórnej:

Dawka	Czas podania dawki (co 2 tygodnie (14 dni))	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	szary

Droga domięśniowa

Zestaw do podania dawki zawiera pełną dawkę 125 mikrogramów w jednej ampułko-strzykawce. Zaciski do dostosowywania dawki produktu Plegridy są przeznaczone do stosowania z ampułkostrzykawkami i służą do ograniczania podawanej dawki do 63 mikrogramów (pierwsza dawka wynosząca 1/2 pełnej dawki, żółty zacisk) oraz 94 mikrogramów (druga dawka wynosząca 3/4 pełnej dawki, fioletowy zacisk) odpowiednio w dniu 0 i w dniu 14. Każdy zacisk do dostosowywania dawki produktu Plegridy należy użyć raz, a następnie wyrzucić wraz z resztą produktu leczniczego. Od dnia 28. leczenia pacjenci powinni stosować pełną dawkę (bez używania zacisku) wynoszącą 125 mikrogramów (podawanie dawki co 14 dni).

Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi domięśniowej:

Dawka	Czas podania dawki co 2 tygodnie (14 dni)	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce
Dawka 1.	Dzień 0	63	żółty
Dawka 2.	Dzień 14.	94	fioletowy

	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane
	<p>Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową ani odwrotnie. Ponieważ wykazano biorównoważność tych dwóch dróg podania, nie przewiduje się potrzeby dostosowywania dawki w przypadku zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową lub odwrotnie. W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem. • Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek peginterferonu beta-1a w odstępie krótszym niż 7 dni. <p><u>Populacje specjalne</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność peginterferonu beta-1a u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie badano stosowania peginterferonu beta-1a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzyknięć domięśniowych przy użyciu ampułko-strzykawek, odpowiednio do drogi podawania. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych co dwa tygodnie. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo. Wstrzyknięcia domięśniowe zwykle wykonuje się w udo. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka z produktem Plegridy do podawania podskórnego ma dołączoną igłę. Ampułko-strzykawka z produktem Plegridy do stosowania domięśniowego jest dostarczana w postaci ampułko-strzykawki z oddzielną igłą do podawania domięśniowego. Ampułko-strzykawki do podawania domięśniowego i podskórnego oraz wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione do podawania podskórnego przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.</p>			

Przeciwwskazania*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (do 25°C) przez około 30 minut. Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu leczniczego. Nie należy używać ampułko-strzykawki z produktem Plegridy, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny. Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny.

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze

Identyfikowalność

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

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia peginterferonem beta-1a występowało zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.

Depresja

Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi. W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia peginterferonem beta-1a.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym peginterferonem beta-1a. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać leczenie peginterferonem beta-1a i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia peginterferonem beta-1a.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego peginterferonem beta-1a w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu peginterferonu-beta-1a. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian.

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy (efekt klasy)

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włośniczkowych (*collapsing FSGS*), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania peginterferonu beta-1a.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając peginterferon beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy TMA*) (efekt klasy)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie peginterferonu beta-1a.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii peginterferonem beta-1a, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek. Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciw-padaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej peginterferon beta-1a (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt peginterferon beta-1a w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw peginterferonowi beta-1a. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych podawanym podskórnie peginterferonem beta-1a przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności. U trzech procent pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania peginterferonu beta-1a pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie peginterferon beta-1a jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.4 Opis komparatora – octan glatirameru

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020 r. (*ChPL Copaxone 2020*).

Tabela 37. Opis komparatora - octan glatirameru.

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12562
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	12.09.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące.
	Kod ATC	L03AX13
	Dostępne preparaty	Copaxone, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w ampułko-strzykawce
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania</u>	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.

<p style="text-align: center;">Wskazanie</p>	<p>Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Nie przeprowadzono badań nad właściwościami farmakokinetycznymi octanu glatirameru u ludzi. Dane z badań in vitro oraz ograniczone dane z badań z udziałem zdrowych ochotników wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru podskórnie, substancja czynna produktu jest szybko wchłaniana a duża część dawki jest szybko rozkładana do mniejszych fragmentów już w tkance podskórnej.</p> <p>Produkt Copaxone jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i> [MS]). Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Leczenie produktem Copaxone powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
<p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</p> <p>Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p> <p>Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat przyjmującej codziennie lek Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone u dzieci w wieku poniżej 12 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Copaxone jest podawany podskórnie. Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda. Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Copaxone i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.</p>

<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Produkt Copaxone należy podawać jedynie podskórnie. Produktu Copaxone nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz (patrz punkt 4.8). Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem Copaxone i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zdecyduje o tym lekarz. Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Copaxone pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia. W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Copaxone.</p> <p>W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone. Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu Copaxone. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u zwierząt lub u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć. Po wprowadzeniu produktu Copaxone do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby) (patrz punkt 4.8). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem Copaxone. Zgłaszane w tych przypadkach czynniki towarzyszące obejmowały nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania Copaxone.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Leczenie produktem Copaxone powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie octan glatirameru jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.5 Opis komparatora – fumaran dimetylu

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tecfidera z dnia 20.04.2021 r. (*ChPL Tecfidera 2021*).

Tabela 38. Opis komparatora - fumaran dimetylu.

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	20.04.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
	Kod ATC	L04AX07
	Dostępne preparaty	Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsułek dojelitowych, twardych Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsułek dojelitowych, twardych Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 168 kapsułek dojelitowych, twardych
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania</u> 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]).

Właściwości farmakokinetyczne

Podawany doustnie fumaran dimetylu podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest przekształcany do metabolitu pierwotnego, fumaranu monometylu, który jest również czynny. Fumaran dimetylu nie występuje w osoczu w mierzalnych stężeniach po doustnym podaniu produktu leczniczego Tecfidera, a zatem wszystkie analizy farmakokinetyki dotyczące fumaranu dimetylu były przeprowadzane na podstawie osoczowych stężeń fumaranu monometylu. Dane farmakokinetyczne pochodziły od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Tmax fumaranu monometylu wynosi 2 do 2,5 godzin. Ponieważ kapsułki dojelitowe twarde Tecfidera zawierają mikrotabletki powlekane dojelitową powłoczką ochronną, wchłanianie rozpoczyna się dopiero, gdy opuśczą one żołądek (zwykle po upływie niecałej godziny). Po podaniu dawki 240 mg dwa razy dziennie z posiłkiem mediana maksymalnego stężenia (Cmax) wynosiła 1,72 mg/l, a całkowita ekspozycja wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) wynosiła 8,02 mg·h/l u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Łącznie Cmax i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (120 mg do 360 mg). W badaniach z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dwie dawki po 240 mg podawano co 4 godziny w ramach schematu dawkowania TID (trzy razy dziennie). Wynikiem tego była minimalna akumulacja ekspozycji, dająca w rezultacie zwiększenie mediany Cmax o 12% w porównaniu do schematu dawkowania BID - dwa razy dziennie (1,72 mg/l w schemacie BID w porównaniu do 1,93 mg/l w schemacie TID) bez wpływu na bezpieczeństwo. Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran dimetylu. Niemniej jednak produkt leczniczy Tecfidera powinno się przyjmować z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję odnośnie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu 240 mg fumaranu dimetylu waha się pomiędzy 60 l a 90 l. U ludzi wiązanie fumaranu monometylu z białkami osocza na ogół waha się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm

W organizmie ludzkim fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, jako fumaran dimetylu. Jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia układowego. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg fumaranu dimetylu znakowanego węglem C14 jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i fumaran monometylu. Metabolizm kolejnego produktu tego szlaku, kwasu fumarowego, odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, przy czym główną drogą wydalania jest wydychanie w postaci dwutlenku węgla (CO₂).

Eliminacja

Wydychanie CO₂ to główna droga eliminacji fumaranu dimetylu, którą wydalane jest 60% dawki. Wydalanie z moczem i z kałem to wtórne drogi eliminacji, usuwające odpowiednio 15,5% i 0,9% dawki. Okres półtrwania fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i

po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu. Po podawaniu wielokrotnych dawek fumaranu dimetylu w ramach schematu dawkowania nie następuje akumulacja leku macierzystego ani też fumaranu monometylu.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran dimetylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy podawaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek w badanym zakresie dawek, od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu w wyniku analizy wariancji (ANOVA) masa ciała jest główną zmienną wpływającą na ekspozycję (wyrażoną w C_{max} i AUC) u pacjentów z RRMS, ale czynnik ten nie wpływał na oceniane w badaniach klinicznych miary bezpieczeństwa i skuteczności. Płeć i wiek nie wpływały w klinicznie istotnym stopniu na farmakokinetykę fumaranu dimetylu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

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

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ($n=21$) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Farmakokinetyka produktu Tecfidera w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h}: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, co odpowiada całkowitemu dziennemu AUC równemu $7,24$ h.mg/l).

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na fakt, że wydalanie przez nerki stanowi wtórną drogę eliminacji fumaranu dimetylu, którą usuwane jest mniej niż 16% podanej dawki, nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran dimetylu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami wątroby.

Wskazanie

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

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę. Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku.

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Podejrzenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

Badania krwi/analizy laboratoryjne

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 -krotnie przekroczone górna granica normy- GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2 -krotnie przekroczone GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów leczonych produktem Tecfidera może wystąpić limfopenia. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Leczenia produktem leczniczym Tecfidera nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów $< 0,5 \times 10^9 / l$). Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:

- U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią, (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9/l$), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tecfidera ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML.
- U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ oraz $<0,8 \times 10^9/l$, które utrzymuje się przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem produktem Tecfidera.
- U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej).

Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy kontynuować lub ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Tecfidera, czy też nie, na podstawie oceny klinicznej.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych produktem Tecfidera zgłaszano przypadki PML. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią. Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:

- czas trwania terapii produktem leczniczym Tecfidera; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana,
- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej oraz
- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne (patrz poniżej). Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Tecfidera oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezdolność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni

zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy. PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anty-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV. Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania produktu leczniczego Tecfidera.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem Tecfidera. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Przypadki PML zdarzały się u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią. Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania produktu leczniczego Tecfidera wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt Tecfidera, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Produktu leczniczego Tecfidera nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry

Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznośnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego. U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry.

Reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie

leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Tecfidera i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia.

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne produktu Tecfidera, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt Tecfidera należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $< 0,8 \times 10^9$ /l lub $< 0,5 \times 10^9$ /l. Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do 7 ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML.

Zakażenia półpaścem

Stosowanie produktu Tecfidera wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów przyjmujących produkt Tecfidera należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Tecfidera do czasu ustąpienia zakażenia.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie produktem Tecfidera należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmiażdżeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Leczenie produktem Tecfidera należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie fumaran dimetylu jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.6 Opis komparatora – teryflunomid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Aubagio z dnia 01.03.2021 (*ChPL Aubagio 2021*).

Tabela 39. Opis komparatora – teryflunomid.

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi-Aventis groupe 54, Rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/838/001
		EU/1/13/838/002
		EU/1/13/838/003
		EU/1/13/838/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	01.03.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA31
	Dostępne preparaty	AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane, 14 tabletek powlekanych AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane, 28 tabletek powlekanych AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane, 84 (3 opakowania składane zawierające po 28) tabletek powlekanych AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane, 98 (7 opakowań składanych zawierające po 14) tabletek powlekanych AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane, 10 x 1 tabletek powlekanych

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

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), który funkcjonalnie łączy się z łańcuchem oddechowym. W wyniku hamowania, teryflunomid ogólnie zmniejsza proliferację szybko dzielących się komórek, które zależą od syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może obejmować redukcję liczby limfocytów T.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 1 do 4 godzin po wielokrotnym doustnym podaniu teryflunomidu, przy wysokiej biodostępności (około 100%). Przyjmowany pokarm nie ma klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne teryflunomidu. Ze średnich przewidywanych parametrów farmakokinetycznych obliczonych na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (ang. *population pharmacokinetic*, PopPK) z wykorzystaniem danych dotyczących zdrowych uczestników i pacjentów z MS wynika, że osiągnięcie stężenia stanu stacjonarnego jest procesem powolnym [tj. osiągnięcie 95% stężenia w stanie stacjonarnym następuje po około 100 dniach (3,5 miesiącach)], a szacowany współczynnik kumulacji AUC jest około 34-krotny.

Dystrybucja

Teryflunomid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%), prawdopodobnie z albuminą, i podlega dystrybucji głównie w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi 11 l po dożylnym podaniu jednej dawki. Najprawdopodobniej jednak jest to wartość niedoszacowana, ponieważ u szczurów zaobserwowano znaczną dystrybucję do narządów.

Metabolizm

Teryflunomid jest metabolizowany w stopniu umiarkowanym i jest jedynym składnikiem wykrywanym w osoczu. Głównym szlakiem metabolizmu teryflunomidu jest hydroliza, a utlenianie stanowi szlak drugorzędny. Szlaki drugorzędne obejmują utlenianie, N-acetylację oraz sprzęganie z siarczanami.

Eliminacja

Teryflunomid jest wydzielany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią jako produkt leczniczy w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teryflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W ciągu 21 dni 60,1% podanej dawki jest wydalane z kałem (37,5%) i moczem (22,6%). Po przeprowadzeniu procedury szybkiej eliminacji z użyciem cholestyraminy odzyskiwano dodatkowo 23,1% teryflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych, wykorzystujące model PopPK teryflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z MS wskazują, że mediana $t_{1/2z}$ wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawki 14 mg. Po podaniu pojedynczej dawki dożylnie, całkowity klirens teryflunomidu wynosił 30,5 ml/h.

Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywowany

Eliminacja teryflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywowanego, przypuszczalnie wskutek przerywania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teryflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu

Wskazanie	<p>przyspieszenie eliminacji teryflunomidu (przy użyciu 8 g cholestyraminy trzy razy na dobę, 4 g cholestyraminy trzy razy na dobę lub 50 g węgla aktywowanego dwa razy na dobę) po przerwaniu stosowania teryflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teryflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywowanego. Po przerwaniu stosowania teryflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teryflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec pierwszej doby, o 91% na koniec 3 doby, o 99,2% na koniec 7 doby i o 99,9% po upływie 11 doby. Wybór pomiędzy tymi 3 procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji pacjenta. Jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę. Można także zastosować węgiel aktywowany (nie muszą to być kolejne 11 dni, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu).</p>
	<p><u>Liniowość lub nieliniowość</u> Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta proporcjonalnie do dawki po doustnym podaniu teryflunomidu w dawce od 7 mg do 14 mg.</p> <p><u>Właściwości w szczególnych grupach pacjentów</u> <i>Grupy wyodrębnione w zależności od płci, osoby w podeszłym wieku, dzieci i młodzież</i> Na podstawie analizy PopPK zidentyfikowano kilka źródeł zmienności międzyosobniczej u zdrowych uczestników i pacjentów z MS: wiek, masa ciała, płeć, rasa, a także stężenie albuminy i bilirubiny. Niemniej jednak ich wpływ pozostaje ograniczony ($\leq 31\%$).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teryflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Ciężkie zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teryflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Produkt leczniczy AUBAGIO jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i> W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy AUBAGIO powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p>

Przeciwwskazania

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy AUBAGIO można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na 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. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży
- 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, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).

Monitorowanie*Przed rozpoczęciem leczenia*

Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT);
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia

Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi
 - sprawdzać okresowo
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogrogonianowo-glutaminowej w surowicy (ALAT/SGPT)
 - Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przynajmniej co cztery tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie regularnie.
 - Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy produkt leczniczy AUBAGIO jest podawany pacjentom z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby, z innymi lekami potencjalnie hepatotoksycznymi lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. Enzymy wątrobowe powinny być oznaczane co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie przynajmniej co 8 tygodni przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia.
 - W przypadku, gdy wartość ALAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia.

Procedura przyspieszonej eliminacji

Teryflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teryflunomidu.

Wpływ na wątrobę

U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6. miesięcy leczenia. Podczas leczenia teryflunomidem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI), niekiedy zagrażające życiu. Większość przypadków DILI wystąpiła po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia teryflunomidem, ale DILI może wystąpić również przy długotrwałym stosowaniu. Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz DILI związanych z teryflunomidem może być większe u pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywaniu znacznych ilości alkoholu. Dlatego pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych uszkodzenia wątroby. Należy przerwać terapię teryflunomidem i rozważyć przyspieszoną procedurę eliminacji w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby. Należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. W przypadku przerwania leczenia, badania wątroby powinny być kontynuowane do czasu normalizacji stężenia transaminaz.

Hipoproteinemia

Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią.

Ciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia.

Zakażenia

U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku z immunomodulacyjnym działaniem teryflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy AUBAGIO należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym AUBAGIO aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje ze strony układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial lung disease*, ILD) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu. Występowanie ILD oraz zaostrzenie występującej wcześniej ILD zgłaszano podczas stosowania leflunomidu, związku macierzystego dla teryflunomidu. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem. ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny. ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku.

Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej. Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem leczniczym AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.

Reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome, SJS*), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis, TEN*) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego AUBAGIO. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe (wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka- zespół Lyella lub reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu. W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Można rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad chorobowy.

Neuropatia obwodowa

Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwaliły się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reakspozycja) w trakcie leczenia produktem leczniczym AUBAGIO były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.

Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Ze względu na to, że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MS nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone.

Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO lub leczenia produktem AUBAGIO na inną terapię

Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO. W związku z okresem półtrwania fingolimodu, do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby

limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z MS mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2z}) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt leczniczy AUBAGIO. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

Laktoza

Produkt leczniczy AUBAGIO zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie teryflunomid jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 (MZ 20/08/2021).

10.7 Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego

Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych (MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg 14 kaps.	1145.0, Fumaran dimetylu	1021,68	1072,76	1072,76	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg 56 kaps.	1145.0, Fumaran dimetylu	4086,72	4291,06	4291,06	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Glatirameri acetatas</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml 28 amp-strzyk.	1061.0, Glatirameri acetatas	3240,00	3402,00	2447,17	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Glatirameri acetatas</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml 12 amp-strz.po 1 ml	1061.0, Glatirameri acetatas	3510,00	3685,50	2097,57	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Glatirameri acetatas</i>	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml 28 amp-strz. po 1 ml	1061.0, Glatirameri acetatas	2330,64	2447,17	2447,17	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Glatirameri acetatas</i>	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,	1061.0, Glatirameri acetatas	1998,00	2097,90	2097,57	B.29	bezpłatny	0 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	40 mg/ml 12 amp.-strz.po 1 ml							
<i>Interferon beta-1b</i>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 µg 15 zest.	1024.5, Interferonum beta 1b	2674,08	2807,78	2807,78	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml 4 amp.-strz. + 4 igły	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2928,68	3075,11	3075,11	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml 4 wstrz.	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2928,68	3075,11	3075,11	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Interferonum beta-1a</i>	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml 12 amp.-strz.a 0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3855,60	4048,38	4048,38	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Interferonum beta-1a</i>	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml 4 wkł.a 1,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3855,60	4048,38	4048,38	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg 2 amp.-strz.po 0,5 ml	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	3228,88	B.29	bezpłatny	0 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg 2 wstrz.po 0,5 ml	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	3228,88	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg 2 amp.-strz.po 0,5 ml	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	2027,74	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg 2 wstrz.po 0,5 ml	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3075,12	3228,88	2027,74	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Teriflunomidum</i>	Aubagio, tabl. powł., 14 mg 28 szt.	1159.0, Teryflunomid	2991,60	3141,18	3141,18	B.29	bezpłatny	0 zł
<i>Alemtuzumabum</i>	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg 1 fiol.	1160.0, Alemtuzumab	30038,04	31539,94	31539,94	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg 1 szt.	1200.0, Kladrybina	9876,60	10370,43	10370,43	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg 4 szt.	1200.0, Kladrybina	39506,40	41481,72	41481,72	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg 6 szt.	1200.0, Kladrybina	59259,60	62222,58	62222,58	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Fingolimodum</i>	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg 28 kaps.	1105.0, Fingolimod	6789,42	7128,89	7128,89	B.46	bezpłatny	0 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Natalizumabum</i>	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg 1 fiol.po 15 ml	1116.0, Natalizumab	6156,00	6463,80	6463,80	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Ocrelizumabum</i>	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml 10 ml	1201.0, Okrelizumab	22499,64	23624,62	23624,62	B.46	bezpłatny	0 zł
<i>Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile</i>	Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan 1 fiol.	1055.2, toksyny botulinowe-2	612,38	643,00	643,00	B.73	bezpłatny	0 zł

B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”;

B.46. „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”;

B.73. „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)”.

Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach refundacji aptecznej (MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg 30 szt.	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu- oksybutynina	7,75	11,28	11,28	Stwardnienie rozsiane	30%	3,38
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg 30 szt.	75.1, Leki urologiczne	7,78	11,30	11,30	Stwardnienie rozsiane	30%	3,39

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		stosowane w nietrzymaniu moczu- oksybutynina						
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg 30 szt.	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu- oksybutynina	8,10	11,65	11,30	Stwardnienie rozsiane	30%	3,74
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg 30 szt.	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu- oksybutynina	10,91	14,60	11,30	Stwardnienie rozsiane	30%	6,69
<i>Oxybutyninum</i>	Driptane, tabl., 5 mg 60 szt.	75.1, Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu- oksybutynina	16,74	22,60	22,60	Stwardnienie rozsiane	30%	6,78
<i>Tizanidinum</i>	Sirdalud MR, kaps. O zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg 30 szt. (3 blist.po)	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe- tizanidyna	43,79	53,67	43,53	Stwardnienie rozsiane	30%	23,20
<i>Tizanidinum</i>	Tizanor, tabl., 4 mg 30 szt.	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe- tizanidyna	21,96	29,02	29,02	Stwardnienie rozsiane	30%	8,71

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

10.8 Aktualnie obowiązujące programy lekowe

Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia fingolimodem lub natalizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,3,5,7.</p> <p>Do leczenia alemtuzumabem kwalifikowani są pacjenci, wcześniej nieleczeni alemtuzumabem, spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7,9 albo 1,2,3,5,7,9.</p> <p>Do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,6,7.</p> <p>Do leczenia kladrybiną w tabletkach kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1,2,3,4,7,8 albo 1,2,3,5,7,8.</p> <p>1) Wiek od 12 roku życia (natalizumab lub fingolimod) albo wiek od 18 roku życia (alemtuzumab, lub okrelizumab, lub kladrybina w tabletkach);</p> <p>2) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia</p>	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) Dla postaci rzutowo-remisyjnej: rezonans magnetyczny z kontrastem;</p> <p>Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>2) Dla postaci pierwotnie postępującej (dotyczy okrelizumabu): rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy od jego wykonania to</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3) Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>4) Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków (pkt a oraz pkt b):</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>i. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub</p> <p>ii. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>i. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p> <p>5) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt b):</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);</p>		<p>badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>4) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i nerek oraz w przypadku alemtuzumabu tarczycy;</p> <p>5) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>6) Badanie ogólne moczu, a w przypadku alemtuzumabu- badanie moczu z mikroskopową oceną osadu;</p> <p>7) Badanie EKG- dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>8) Częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi- dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>9) Test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) Konsultacja kardiologiczna u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca- dotyczy fingolimodu;</p> <p>11) Konsultacja okulistyczna- u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka- dotyczy fingolimodu;</p> <p>12) Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). W razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>6) Rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda oraz spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5; b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: <ul style="list-style-type: none"> i. mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub ii. mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$; c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.): <ul style="list-style-type: none"> i. przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub ii. przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2; <p>7) Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego stosowanego leku;</p> <p>8) Liczba limfocytów musi być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w pierwszym</p>		<p>dotyczy fingolimodu lub kladrybiny w tabletkach;</p> <p>13) Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia- dotyczy fingolimodu;</p> <p>14) Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML- dotyczy natalizumabu;</p> <p>15) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC- dotyczy alemtuzumabu lub kladrybiny w tabletkach;</p> <p>16) Badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHbc Total i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych- dotyczy okrelizumabu;</p> <p>17) Konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc- dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>18) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc- dotyczy okrelizumabu;</p> <p>19) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi- dotyczy okrelizumabu.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p>2. Inicjacja leczenia</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii. W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach.</p> <p>9) Brak przeciwwskazań do leczenia takich jak: ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej, przebyty udar mózgu, przebyta dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.</p> <p>Ponadto do programu kwalifikuje się:</p> <p>10) Pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączenia do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia;</p> <p>11) Pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem, lub fingolimodem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach w ramach innego</p>		<p>1) Fingolimod</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Przy rozpoczęciu leczenia, jak również po jego okresowym przerwaniu należy zastosować sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2) Natalizumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3) Alemtuzumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach hospitalizacji. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>4) Okrelizumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Kryteria zamiany leków w programie</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, lub w przypadku nieskuteczności leczenia dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Lecznichych.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>Kryterium wyłączenia z programu leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia; 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Lecznichych; 		<p>zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Lecznichiego.</p> <p>5) Kladrybina w tabletkach</p> <p>Inicjacja leczenia może być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź poradni przyszpitalnej. Należy zastosować sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Lecznichiego.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>Monitorując leczenie fingolimodem, lub natalizumabem lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Lecznichych.</p> <p>3.1. Monitorowanie leczenia fingolimodem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące; 2) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych i bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych; 3) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 4) Badanie ogólne moczu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz:</p> <p>a) w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia,</p> <p>b) w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek.</p>		<p>5) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</p> <p>6) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;</p> <p>7) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego.</p>
<p>4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem lub natalizumabem, lub okrelizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.</p> <p>Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 początkowych kursów leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.</p>		<p>3.2. Monitorowanie leczenia natalizumabem</p> <p>1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące;</p> <p>2) Badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;</p> <p>3) Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</p> <p>4) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;</p> <p>5) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje dwa cykle leczenia kladrybiną w tabletkach - pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy cykl leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w tabletkach w roku 3. i 4. W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach. Czas obserwacji powinien wynosić 48 miesięcy po ostatnim podaniu leku z kontrolą co 6 miesięcy. Ocena skuteczności leczenia kladrybiną w tabletkach powinna być przeprowadzona po podaniu pełnej dawki leku, po dwóch cyklach leczenia. W przypadku, gdy stan pacjenta po podaniu pierwszego cyklu pogorszy się w stosunku do stanu sprzed podania leku, lekarz może rozważyć zmianę leczenia zgodnie z punktem 2 kryteriów zamiany leków w programie.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem (w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej), lub kladrybiną w tabletkach</p>		<p>badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;</p> <p>6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy;</p> <p>7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem;</p> <p>8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>9) W przypadku terapii natalizumabem u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:</p> <p>a) pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub</p> <p>b) pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia; 2) Progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: <ol style="list-style-type: none"> a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; 3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem (w przypadku postaci pierwotnie postępującej) przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie nieskuteczności leczenia definiowanej jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub 2) EDSS powyżej 8. 		<p>natalizumabem przez dłużej niż 2 lata.</p> <p>3.3. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące; 2) Morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny w surowicy i badanie moczu z mikroskopową oceną osadu, co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych; 3) Stężenie TSH w surowicy co 3 miesiące. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych; 4) U pacjentek przeprowadzenie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV; 5) Badanie rezonansu magnetycznego- do decyzji lekarza prowadzącego. <p>Badania należy kontynuować do 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia alemtuzumabem.</p> <p>Przed drugim podaniem alemtuzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciąży oraz badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV i HCV oraz RTG klatki piersiowej.</p> <p>3.4. Monitorowanie leczenia okrelizumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</p> <p>Leczenie fingolimodem, lub natalizumabem, lub okrelizumabem może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 oraz kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p> <p>Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.</p>		<ol style="list-style-type: none"> 2) Badanie morfologii krwi- przed każdym podaniem leku; 3) Badanie ogólne moczu oraz test ciążowy- przed każdym podaniem leku; 4) Badanie funkcji nerek i wątroby- przed każdym podaniem leku; 5) Badanie HBsAg, antyHBcAg - przed każdym podaniem leku; 6) Rezonans magnetyczny po każdych 12 miesiącach leczenia- podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego - dotyczy stosowania okrelizumabu w postaci rzutowo-remisyjnej. <p>3.5. Monitorowanie leczenia kładrybiną w tabletkach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata leczenia. 2) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku- 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm³; 3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS- przed kolejnym kursem leku; 4) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>limfocytów- przed kolejnym kursem leku;</p> <p>5) Oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy- przed kolejnym kursem leku;</p> <p>6) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym- przed kolejnym kursem leku;</p> <p>7) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC- przed kolejnym kursem leku;</p> <p>8) Wizyta kontrolna, co 6 miesięcy z oceną stanu klinicznego- w kolejnych latach (do 48 miesięcy po ostatniej dawce);</p> <p>9) MRI- zalecane raz na rok.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ- informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.29. do MZ 20/08/2021).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <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 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 łącznie; 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; <ol style="list-style-type: none"> i. 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 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem należy prowadzić zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) Badanie ogólne moczu; 3) Morfologia krwi z rozmazem; 4) Rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu (Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.); 5) Test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 6) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące; 2) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia (podanie kontrastu do decyzji lekarza

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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;</p> <p>5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>i. 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;</p> <p>6) Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <p>a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia;</p> <p>b) pacjentów uprzednio leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumanem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria</p>		<p>prowadzącego);</p> <p>3) Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 (z wyjątkiem oceny funkcji tarczycy) wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 6 miesięcy leczenia – co 3 miesiące, – następnie minimum co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii z rozmazem, która powinna być wykonywana co 3 miesiące, <p>b) u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc, – następnie co 3 miesiące lub częściej w razie konieczności (do decyzji lekarza leczącego); <p>4) Pozostałe badania powinny być wykonywane zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p>Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;</p> <p>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.</p>		<p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

2. Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid

Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku:

- a) wystąpienia objawów niepożądanych, albo
- b) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
- c) w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.

3. Kryteria wyłączenia z programu

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH 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. 		

4. Określenie czasu leczenia w programie

Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji (pkt 1 oraz pkt 2).

- 1) Liczba i ciężkość rzutów:
 - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;
- 2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie

Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt. 4.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

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.

10.9 Wnioskowany program lekowy

Tabela 44. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji	1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w pro-	1. Badania przy kwalifikacji
[Redacted]	gramie [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

10.10 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów

Tabela 45. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów.

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania
<i>PTN 2016</i>	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji
<i>AMWF 2021</i>	Brak informacji	Podano informację o konflikcie interesów poszczególnych autorów	Brak informacji
<i>NICE 2021</i>	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji
<i>CADTH 2019</i>	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji
	Jakość/kategoria		
<i>ECTRIMS 2018</i>	Wysoka	Dalsze badania najprawdopodobniej nie zmienią przedstawionego wyniku	
	Średnia	Dalsze badania najprawdopodobniej będą miały ważny wpływ na zmianę przedstawionego wyniku	Podano informację o konflikcie interesów poszczególnych autorów
	Niska	Jest pewne, że dalsze badania będą miały ważny wpływ na przedstawiony wynik	Podano informacje o źródle finansowania
	Bardzo niska	Przedstawiony wynik jest bardzo niedokładny	

Towarzystwo naukowe	Klasyfikacja dowodów naukowych i siły zaleceń	Informacje o konflikcie interesów	Informacje o źródle finansowania	
AAN 2018	Brak informacji	Podano informacje o konflikcie interesów poszczególnych autorów	Brak informacji	
NHS England 2018	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji	
	Jakość/kategoria			
Yamout 2013	I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i prawidłowo przeprowadzonych kilku randomizowanych badań klinicznych	Podano informację o konflikcie interesów poszczególnych autorów	Podano informację o źródle finansowania
	II	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i prawidłowo przeprowadzonych dwóch randomizowanych badań klinicznych		
	III	Dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, które charakteryzują się nieadekwatnym zaślepieniem lub małą liczbą pacjentów w próbie		
	Jakość/kategoria			
Michels 2020	Pierwsza runda pytań	Ocena praktyki klinicznej, wskazanie linii leczenia, charakterystyka pacjentów, ocena dostępności do poszczególnych grup leczenia, poziom zadowolenia lekarzy z dostępu do leczenia, przedstawienie studium przypadku pacjenta z HDA RRMS, ocena obecnej sytuacji refundacyjnej	Podano informacje o konflikcie interesów poszczególnych autorów	Podano informację o źródle finansowania
	Druga runda pytań	Takie same pytania, jak z pierwszej rundy pytań + uporządkowanie odpowiedzi w czterostopniowej skali: jestem w pełni pewny swojej odpowiedzi, jestem dość pewny, jestem mało pewny, jestem niepewny		

10.11 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego (opis wytycznych klinicznych, opis wytycznych HTA)
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>).....	21
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 (<i>ICD-11 2021</i>).....	22
Tabela 3. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg Posera (<i>Poser 1983</i>).....	28
Tabela 4. Kryteria McDonalda (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego (<i>Thompson 2018</i>).....	30
Tabela 5. Porównanie cech charakterystycznych zmian w mózgu w stwardnieniu rozsianym (<i>Fazekas 1999, Potemkowski 2008</i>).	32
Tabela 6. Porównanie klasyfikacji postaci SM (<i>Członkowska 2020, Losy 2016, Lublin 2014</i>).....	33
Tabela 7. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (<i>Członkowska 2020</i>).....	37
Tabela 8. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym (<i>Hassan-Smith 2011</i>).....	40
Tabela 9. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wg regionu (<i>WHO 2008</i>).	44
Tabela 10. Kraje z najwyższymi wskaźnikami chorobowości i zachorowalności na SM (<i>MSFI 2020a</i>).	45
Tabela 11. Dane epidemiologiczne dotyczące SM wśród krajów europejskich (<i>EMSP 2015</i>).....	46
Tabela 12. Dane epidemiologiczne dotyczące polskich chorych na SM.	48
Tabela 13. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość w Polsce.	49
Tabela 14. Wydatki ze środków publicznych związane z finansowaniem świadczeń opieki zdrowotnej dla chorych na stwardnienie rozsiane (<i>Jacyna 2018</i>).	50
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G.35 (<i>ZUS 2021</i>).....	51
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G.35 (<i>ZUS 2021</i>).	52
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane ICD-10: G.35 (<i>ZUS 2021</i>).	52
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: G.35 (<i>ZUS 2021</i>).	54
Tabela 19. Terapia objawowa stwardnienia rozsianego (<i>Członkowska 2020, Zakrzewska-Pniewska 2019</i>).....	58
Tabela 20. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.29 do MZ 20/08/2021).....	75
Tabela 21. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – chorzy po niepowodzeniu leczenia I linii (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).....	77
Tabela 22. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią SM (RES) (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).....	78

Tabela 23. Kryteria definiujące populację w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” – chorzy z rozpoznaniem pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).	79
Tabela 24. Porównanie definicji populacji RRMS HAD zawartych w ChPL DMD stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.	84
Tabela 25. [REDACTED]	89
Tabela 26. Przeciwwskazania do zastosowania kladrybiny w tabletkach wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL MAVENCLAD® 2021).	90
Tabela 27. [REDACTED]	93
Tabela 28. Opis ocenianej interwencji – MAVENCLAD® (kladrybina).	98
Tabela 29. Wnioski Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące oceny produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina).	110
Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina).	111
Tabela 31. Efekty zdrowotne związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznane za istotne klinicznie punkty końcowe w opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT 86/2019 AWA).	121
Tabela 32. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	123
Tabela 33. Kryteria PICOS.	125
Tabela 34. Opis komparatora - interferon beta-1a.	131
Tabela 35. Opis komparatora - interferon beta-1b.	137
Tabela 36. Opis komparatora - peginterferon beta-1a.	144
Tabela 37. Opis komparatora - octan glatirameru.	152
Tabela 38. Opis komparatora - fumaran dimetylu.	155
Tabela 39. Opis komparatora – teryflunomid.	163
Tabela 40. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych (MZ 20/08/2021).	171
Tabela 41. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach refundacji aptecznej (MZ 20/08/2021).	174
Tabela 42. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).	176

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.29. do MZ 20/08/2021).....	186
Tabela 44. Wnioskowany program lekowy.	191
Tabela 45. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – stosowane klasyfikacje dowodów naukowych i siły zaleceń, informacje o źródle finansowania oraz konflikcie interesów.	197

Piśmiennictwo

- AAN 2018** Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim T. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-788.
- Achiron 2021** Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211012835.
- Agashivala 2013** Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, Brandes DW. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2013 Oct 4;13:138.
- AMWF 2021** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Dostępne online pod adresem: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- AOTMiT 121/2018** Materiały do zlecenia: Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)". Wskazanie: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2018 z dnia 24 września 2018 roku w sprawie oceny leku Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/SRP/U_35_406_180924_stanowisko_87_Mavenclad_w_ref.pdf Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- AOTMiT 2018a** Rekomendacja nr 85/2018 z dnia 26 września 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., Mavenclad, I cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/REK/RP_85_2018_Mavenclad.pdf Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.

- AOTMiT 86/2019 AWA** Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 86/2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AWA/086_OT.4331.18.2019_GILENYA_\[fingolimod\]_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AWA/086_OT.4331.18.2019_GILENYA_[fingolimod]_BIP.pdf) Data ostatniego dostępu: 21.05.2021 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWMF 2021** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Leitlinienreport. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Dostępne online pod adresem: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL-Report_Multiple_Sklerose_2021.pdf Data ostatniego dostępu 02.09.2021
- Baker 2020** Baker D, Roberts CAK, Pryce G, Kang AS, Marta M, Reyes S, Schmierer K, Giovannoni G, Amor S. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2020 Nov;202(2):149-161.
- Barkhof 1997** Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (cz.11): 2059-2069.
- Bartosik-Psujek 2012** Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozlanym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (2): 76 – 83.
- Bejer 2015** Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozlane a stopień niesprawności ruchowej – doniesienia wstępne. *Med. Og Nauk Zdr*. 2015; 21(4): 402-407.
- Bergvall 2014** Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ*. 2014; 17(10): 696-707.
- BIA MAVENCLAD® 2021** ██████████ MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2021 r.
- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol*. 2016;16(1):134.
- Brola 2016a** Brola W. Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym. Innowacje w leczeniu stwardnienia rozlanego, a rozwiązania systemowe - ocena dostępności w Polsce. Warszawa, 26 kwietnia 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-walde-mar-brola.pdf> Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- Brola 2016b** Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1647-56.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51(1):82-85

- Brola 2019** Brola W. Profil polskich pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozсіяnego. MS Report. Vol. 8/Nr 3(30)/2019: 5-11.
- Brown 2019** Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, Girard M, Duquette P, Trojano M, Lugaresi A, Bergamaschi R, Grammond P, Alroughani R, Hupperts R, McCombe P, Van Pesch V, Sola P, Ferraro D, Grand'Maison F, Terzi M, Lechner-Scott J, Flechter S, Slee M, Shaygannejad V, Pucci E, Granello F, Jokubaitis V, Willis M, Rice C, Scolding N, Wilkins A, Pearson OR, Ziemssen T, Hutchinson M, Harding K, Jones J, McGuigan C, Butzkueven H, Kalincik T, Robertson N; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA. 2019;321(2):175-187.
- CADTH 2018** CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). 2018. Dostępne on-line pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- CADTH 2019** Second Line therapy for patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): A Review of Guidelines. 26 September 2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1190%20RRMS%20Second-line%20therapy%20Final.pdf>. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- Callegari 2021** Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. Presse Med. 2021 24;50(2):104068.
- Chilimur 2021** Chilimuri S, Mantri N, Gongati S, Zahid M, Sun H. COVID-19 Vaccine Failure in a Patient with Multiple Sclerosis on Ocrelizumab. Vaccines (Basel). 2021;9(3):219.
- CHMP 2017** Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Mavenclad. Procedure No. EMEA/H/C/004230/000 22 June 2017 EMA/435831/2017
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.
- ChPL Auba-
gio 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio – EMEA/H/C/002514 - II/0029 z dnia 01.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Betafe-
ron 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon – EMEA/H/C/000081 - II/0130 z dnia 09.12.2020
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Co-
paxone 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020
Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Gilenya
2021** Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya – EMEA/H/C/002202 - IB/0068 z dnia 04.02.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.

- ChPL Lemtrada 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Lemtrada - EMEA/H/C/003718 - II/0032 z dnia 25.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- ChPL MAVENCLAD® 2021** Charakterystyka produktu leczniczego MAVENCLAD® - EMEA/H/C/004230 - IB/0019/G z dnia 23.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/MAVENCLAD>
Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.
- ChPL Plegridy 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy – EMEA/H/C/002827 - IAIN/0062/G z dnia 11.03.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plegridy>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Rebif 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Rebif – EMEA/H/C/000136 - IB/0148 z dnia 07.01.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Tecfidera 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera – EMEA/H/C/002601 - IAIN/0072/G z dnia 20.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Tysabri 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri - EMEA/H/C/000603 - IAIN/0126/G z dnia 28.04.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- Comi 2013** Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett AC, Vigiotta V, Greenberg SJ. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol.* 2013;260(4):1136-1146.
- Comi 2017** Comi G, Radaelli M, Sorensen SP. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017;389(10076): 1347-1356.
- Coyle 2016** Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 May;9(3):198-210.
- Członkowska 2020** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
- Dobrołowicz 2021** Dobrołowicz M. Pandemia a stwardnienie rozsiane. Lekarze apelują o łatwiejszy dostęp do terapii. Dostępne online pod adresem: https://twojezdrowie.rmf24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1utm_source=paste&utm_medium=paste&utm_campaign=chrome
Dostępne online pod adresem: https://twojezdrowie.rmf24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- ECTRIMS 2019** Highlights from ECTRIMS 2019; European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden 11-13 September 2019. Induction therapy over treatment

- escalation. Dostępne online pod adresem : <https://conferences.m3medical.com/ectrims-2019/article/induction-therapy-over-treatment-escalation/> Data ostatniego dostępu : 02.09.2021
- EC-TRIMS/EAN 2018** Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. 2018. Dostępne online pod adresem: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517751049>. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015 EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- EMA 2017** European Medicines Agency. EMA/435731/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. MAVENCLAD®.
- EMA 2020** European Medicines Agency. EMA/45853/2020 Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 16 stycznia 2020 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/refer-rals/lemtrada> Data ostatniego dostępu 02.09.2021
- EMSP 2015** European MS Platform. Multiple Sclerosis in Europe.
Dostępne online pod adresem: <http://www.emsp.o.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- EMSP 2020** European MS Platform. 2020 MS Barometer. Dostępne online pod adresem: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2021/03/MS-Barometer2020-Final-Full-Report-Web.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- Emstsson 2016** Emstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, et al. Cost of illness of multiple sclerosis – a systematic review. PLoS ONE 11(7): e0159129
- Fazekas 1999** Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. August (1of1) 1999 Neurology 53.
- Francis 2014** Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, Cohen JA. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. Mult Scler. 2014;20(4):471-80.
- Frohman 2011** Frohman TC. Multiple sclerosis for the physician assistant. National Multiple Sclerosis Society. Southwestern Medical Center. March 2011.
- Gilenya® 2017 AWA** AOTMiT. „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- Giovannoni 2017** Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics. 2017;14(4):874-887.
- Giovannoni 2018** Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. Curr Opin Neurol. 2018;31(3):233-243.
- Giovannoni 2019** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of

- patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2019;25(6):819-827.
- Giovannoni 2020** Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, on behalf of the CLASSIC-MS Steering Committee. CLASSIC MS: Long term Efficacy and Real World Treatment Patterns for Patients Receiving Cladribine Tablets Interim Data with 8 14 Years' Follow up. ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress, 11 13 September.
- Gulick 2011** Gulick EE, Namey M, Halper J. Monitoring my multiple sclerosis. *International Journal of SM Care* 2011;13:137-145.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020). Data publikacji: 30.04.2021.
Dostępne online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- GUS 2021a** Powierzchnia, liczba ludności i gęstość zaludnienia wg stanu na 1 stycznia 2021 roku.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2021-roku,7,18.html>
- HAS 2020** Commission de la Transparence. Avis.27 Mai 2020.Cladribne. Mavenclad 10 mg, comprimé. Reevaluation. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evaluation/CT-18046_MAVENCLAD_PIC_INS_AvisDef_CT18046.pdf. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- Hassan-Smith 2011** Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* 2011, 72(11): M174-6.
- Hauer 2020** Hauer L, Perneczky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J Neurol.* 2020 Jul 27. doi: 10.1007/s00415-020-10107-y. Epub ahead of print.
- He 2020** He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hobart 2001** Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29). A new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124: 962-973.
- Holliday 2014** Holliday S, Robinson A. Dimethyl Fumarate tolerability and treatment adherence amongst patients with multiple sclerosis enrolled in specialty pharmacy services. Poster presented at the AMCP Annual Meeting and Expo, Tampa, FL 1st-4th April 2014.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.

- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- IQWiG 2018** Dossierbewertung Cladribin (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a17-62_cladribin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=185136. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- IZWOZ 2014** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga). Dostępne online pod adresem: <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-stwardnienia-rozsianego-sm/> Data ostatniego dostępu: 02.09.2021
- Jacyna 2018** Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J, Zbylut M, Gałek J, Eliaz P, Łabenda A, Gajewski K, Kasińska B, Majkut G, Janaszek K, Wiktorzak K, Dzieńtak D, Wierzbza W, Kozierkiewicz A, Jaworska U, Skrzypek M, Gałązka-Sobotka M, Jantarski K, Brzozowska M, Marczak M, Orlewska E. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. *Medical Studies/Studia Medyczne* 2018; 34 (1): 9-14.
- Kapica-Topczewska 2018** Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kułakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 21:51-55.
- Kapica-Topczewska 2020** Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 2020; 54 (2): 161–168.
- Karampampa 2012** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler*. 2012;18(2 Suppl):7-15.
- Katsarava 2015** Katsarava Z, Ehlken B, Limmoroth V, et al. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol*. 15, 170.
- Khayat-Khoei 2021** Khayat-Khoei M, Conway S, Rubinson DA, Jarolim P, Houtchens MK. Negative anti-SARS-CoV-2 S antibody response following Pfizer SARS-CoV-2 vaccination in a patient on ocrelizumab. *J Neurol*. 2021:1–3.
- Kossowska 2004** Kossowska M. Standaryzacja polskiej wersji kwestionariusza do oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym (FAMS). *Psychologia jakości życia* 2004, 3(1): 61-80.
- Koziarska 2018** Koziarska D, Król J, Nocoń D, Kubaszewski P, Rzepa T, Nowacki P. Prevalence and factors leading to unemployment in MS (multiple sclerosis) patients undergoing immunomodulatory treatment in Poland. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0194117.
- Leist 2011** Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35.
- Losy 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (2): 80-95.
- Lublin 2014** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3):278-286.

- Łabuz-Roszak 2019** Łabuz-Roszak B, Niewiadomska E, Kubicka-Bączek K, Skrzypek M, Tyrpień-Golder K, Majewska A, Matejczyk A, Dobrakowski P, Pierzchała K. Prevalence of pain in patients with multiple sclerosis and its association with anxiety, depressive symptoms and quality of life. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(2): 475–486.
- Magyari 2020** Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.*, 21 August 2020 Dostępne online pod adresem: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00851> Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- MAVENCLAD® EPAR 2017** EPAR summary for the public: Mavenclad. EMA/405631/2017 Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mavenclad-epar-summary-public_en.pdf Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.
- McCool 2019** McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 29: 55-61.
- Medexpress 2021** Eksperti apelują o złagodzenie kryteriów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. *Medexpress*, 02.02.2021 Dostępne online pod adresem: <https://www.medexpress.pl/eksperti-ape-luja-o-zlagodzenie-kryteriow-leczenia-stwardnienia-rozsianego-w-polsce/80541>Data ostatniego dostępu 02.09.2021
- Menzin 2013** Menzin J, Caon C, Nichols C. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 19(1 Suppl A): S24-S40.
- Michels 2020** Michels R., Peters M., Schiffers K. et al. A Delphi panel on treatment of high disease activity relapsing remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2021 10:2, 93-100
- MSIF 2013** Atlas of SM 2013. Mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation 2013.
- MSIF 2020** MS International Federation. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Dostępne online pod adresem: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf> Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- MSIF 2020a** MS International Federation. Atlas of MS. Statistic category: epidemiology. Find statistics for: Prevalence. Dostępne online pod adresem: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about> Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NCPE 2018** Cost-effectiveness of cladribine (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features. Dostępne on-

ilne pod adresem: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/09/Summary-cladribine.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.

- NHS England 2019** Treatment Algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapies. Last updated: March 2019. Dostępne online pod adresem: <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>. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- NICE 2007** Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82598138383813>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- NICE 2014** Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis. Published 28 May 2014. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/alemtuzumab-for-treating-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602423084229>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- NICE 2014a** Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- NICE 2018** Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/resources/beta-interferons-and-glatiramer-acetate-for-treating-multiple-sclerosis-pdf-82606845513157>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis.2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/documents/final-appraisal-determination-document>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- NICE 2019a** Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta585/resources/ocrelizumab-for-treating-primary-progressive-multiple-sclerosis-pdf-82607204950981>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r.
- NICE 2020** Peginterferon beta -1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/resources/peginterferon-beta1a-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82609017256645>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021r.
- NICE 2020a** Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta656/resources/siponimod-for-treating-secondary-progressive-multiple-sclerosis-pdf-82609202014405>. Data ostatniego dostępu:
- NICE 2021** Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Last updated NICE Pathway last updated: 19 May 2021. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index>. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- NICE 2021a** Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699/resources/ofatumumab-for-treating-relapsing-multiple-sclerosis-pdf-82609448917957>. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.

- PAP 2021** PAP. Eksperci: indywidualizacja terapii stwardnienia rozsianego poprawia efekty leczenia. 27-04-2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.wnp.pl/parlamentarny/spoleczenstwo/eksperci-indywidualizacja-terapii-stwardnienia-rozsianego-poprawia-efekty-leczenia,138402.html> Data ostatniego dostępu 02.09.2021
- Paty 1988** Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis (MS): a prospective study of comparison with clinical evaluation evoked potential, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
- PBAC 2018** Public Summary Document (PSD). July 2018 PBAC Meeting – (PDF 191KB). Cladribine. Tablet, 10 mg, Mavenclad, Merck Serono Australia. 2018. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- Polman 2011** 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, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*;69(2):292-302.
- Poser 1983** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31.
- Potemkowski 2008** Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 64-66.
- Potemkowski 2009** Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol* 2009; 9(2): 91-97.
- Potemkowski 2015** Potemkowski A. Oczekiwania i potrzeby chorych w zakresie leczenia stwardnienia rozsianego a wyniki badania BENEFIT 11. *Aktualn Neurol* 2015; 15(3): 119-123.
- Prosperini 2020** Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics : the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics.* 2020;17(3):994-1004.
- PTN 2016** Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.2016. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570/35661. Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- PTN 2018** Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. PROPOZYCJE ZMIAN LE-CZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO. Dostępne online pod adresem: https://hugpdf.com/download/propozycje-zmian-leczenia-stwardnieniarozsianego_pdf Data ostatniego dostępu 02.09.2021
- Schmierer 2021** Schmierer K, Sørensen PS, Baker D. Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(3):286-294.
- Sicotte 2012** Sicotte NL. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie* 2012; 7(5)
- Simpson-Yap 2021** Simpson-Yap et al. Associations of DMT therapies with COVID-19 severity in multiple sclerosis. *MedRxiv.* 2021 pre-print. Dostępne online pod adresem: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251316v1.full.pdf> Data ostatniego dostępu: 03.09.2021
- Sirbu 2020** Sirbu CA, Florea AA, Ghinescu MC, Docu-Axelerad A, Sirbu AM, Bratu OG, Radu FI. Vaccination in multiple sclerosis - Challenging practices (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(6):217.

- SMC 2018** Cladribine 10 mg tablet (Mavenclad). SMC No 1300/18. Dostępne on-line pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- Sørensen 2011** Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311 Suppl 1:S29-34.
- Stanton 2015** Stanton R, Zimmerman MMP. Reviewing the unmet needs of patients with multiple sclerosis. *Am Health Drug Benefits* 2015;8(6):426-431.
- Tafazzoli 2020** Tafazzoli A, Chavan A, Harty G, Moller J, Wong SL. Efficiency Model of Cladribine Tablets Versus Infusion-Based Disease-Modifying Drugs for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):3791-3806.
- Thompson 2018** 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, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173.
- Tintore 2000** Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 702-706.
- Tsang 2011** Tsang BK, Macdonell R. Multiple sclerosis – diagnosis, management and prognosis. *Australian Family Physician* 2011; 40(12): 948-55.
- Turner 2019** Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019;266(5):1182-1193.
- Vickrey 1995** Vickrey BG. Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54))
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- Visser 2021** Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health.* 2021;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z.
- Walczak 2008** Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności – znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 69-69.
- Ware 1998** Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(11): 903-912.
- Warrender-Sparkes 2016** Warrender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G, Trojano M, Lugaresi A, Grand'Maison F, Havrdova E, Horakova D, Boz C, Oreja-Guevara C, Alroughani R, Iuliano G, Duquette P, Girard M, Terzi M, Hupperts R, Grammond P, Petersen T, Fernandez-Bolaños R, Fiol M, Pucci E, Lechner-Scott J, Verheul F, Cristiano E, Van Pesch V, Petkovska-Boskova T, Moore F, Kister I, Bergamaschi R, Saladino ML, Slee M, Barnett M, Amato MP, Shaw C, Shuey N, Young C, Gray O, Kappos L, Butzkueven H, Kalincik T, Jokubaitis V; MSBase study group. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(4):520-32.

- WHO 2008** Atlas. Multiple sclerosis resources in the world 2008. WHO. Dostępne online pod adresem: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43968>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2021 r.
- Wiendl 2017** Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(10):573-574.
- Yamout 2013** Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *CMRO* 2013; 29(6): 611-621
- Zakrzewska-Pniewska 2019** Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W, Kalinowska A, Kułakowska A, Losy J, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Rejdak K, Sarzyńska-Długosz I, Siger M, Zaborski J, Bartosik-Psujek H. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozсіяnym. Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2019; 15(4): 191–217.
- Zawada 2012** Zawada M. Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozсіяnym (SM). *Postępy Hig Med. Dosw (online)* 2012; 66: 758-770.
- Ziółkiewicz 2011** Ziółkiewicz J, Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozсіяnego. *Neuroskop* 2011; 13: 112-119.
- ZUS 2021** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- Zwibel 2011** Zwibel HL, Smrčka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care.* 2011 May;17 Suppl 5 Improving:S139-45. PMID: 21761952.