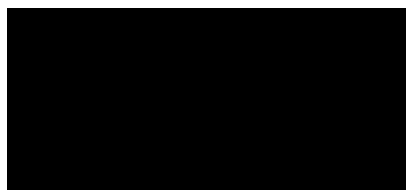




**OFATUMUMAB (KESIMPTA®)
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, kwiecień-maj 2021 (aktualizacja: grudzień 2021)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]		
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	16
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, DIAGNOSTYKA, ROKOWANIE I JAKOŚĆ ŻYCIA.....	18
2.4. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA	33
2.5. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO	45
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	54
2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM	64
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	66
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	69
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	70
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	73
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO	77
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	77
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	81
7. BIBLIOGRAFIA	89
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	100
9. ANEKS	102
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KESIMPTA®	102
9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA OFATUMUMABU.....	105
9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT	134

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
6-MWT	ang. <i>Six-minute walk test</i> ; 6-minutowy test marszu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annualised relapse rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CIS	ang. <i>Clinically isolated syndrome</i> ; Zespół izolowany klinicznie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGN	Dolna granica normy
DMT	ang. <i>Disease-modifying therapy</i> ; Leczenie (leki) modyfikujące przebieg choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
FS	ang. <i>Functional scale</i> ; Skala funkcjonalna
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GKS	Glikokortykosteroidy
GD+	Zmiana po wzmocnieniu gadolinem (zmiana po podaniu środka kontrastowego opartego na gadolinie)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
MHC	ang. <i>Major histocompatibility complex</i> ; Główny kompleks układu zgodności tkankowej
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> ; Międzynarodowa Federacja Towarzystw ds. Stwardnienia Rozsianego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Skala do oceny postępu choroby (stwardnienia rozsianego)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NEDA	ang. <i>No evidence of disease activity</i> ; Brak aktywności choroby
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PML	ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia
PMR	Płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	ang. <i>Progressive relapsing multiple sclerosis</i> ; Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RES	ang. <i>Rapidly evolving severe</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać SM
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RRMS	ang. <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
RSM	ang. <i>Relapsed Multiple Sclerosis</i> ; Rzutowa postać stwardnienia rozsianego
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SM	łac. <i>Sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozsiane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie-postępująca postać stwardnienia rozsianego
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [4]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Program lekowy	Program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta® 20 mg/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w ramach modyfikacji [3] aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-1- G.35)” [2].

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu środkiem kontrastowym opartym na gadolinie] w ciągu 12 miesięcy¹, a także subpopulacja chorych u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia z uwagi na wystąpienie objawów niepożądanych, opinię lekarza prowadzącego wskazującą że zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo z powodu częściowej nieskuteczności terapii;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie ofatumumabu w formie roztworu do wstrzykiwań, we wstrzykiwaczu (produkt leczniczy Kesimpta®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [1];

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które obejmują podawanie:

- fumaranu dimetylu, teryflunomidu (główne komparatory);
- interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru (dodatkowe komparatory);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu:

- skuteczności klinicznej - roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby w badaniu metoda rezonansu magnetycznego (MRI) i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niesprawności ruchowej, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, stężenie neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym, jakość życia;
- profilu bezpieczeństwa - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych oraz wystąpienia zgonu.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

PROBLEM ZDROWOTNY

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, nieuleczalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o najprawdopodobniej podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją [6],

¹ Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.29.

[7], [8], [9]. Etiologia stwardnienia rozсіяnego nie została jednoznacznie ustalona, z uwagi na skomplikowane, wieloczynnikowe zaburzenia. Uważa się, że na rozwój SM mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe [18], [19], [20], które mogą indukować rozwinięcie się odpowiedzi immunologicznej (autoagresji) skierowanej przeciwko własnym tkankom, prowadzącej do uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym (demielinizacji), a także skierowanej przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom). **Spośród komórek układu immunologicznego, szczególną rolę w patofizjologii SM przypisuje się limfocytom T i B** [19], [20], [22], [23], [24], [25]. **Demielinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozсіяnym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku z czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem** [6], [7], [8], [9].

Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozсіяnie objawów (uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie). U chorych objawy mogą pojawiać się w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [6].

Najczęściej wyróżnia się 3 kliniczne postaci SM [7], [19]:

- **rzutowo-remisyjną** (inaczej nawracająco-ustępująca; ang. *relapsing-relmitting multiple sclerosis*; **RRMS**) – najczęściej występująca postać choroby, charakteryzującą się występowaniem okresów pogorszeń czyli rzutów i okresów remisji, w których dochodzi do poprawy i stabilizacji stanu neurologicznego pacjenta. W części przypadków postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozсіяnego może przechodzić we wtórnie postępującą;
- **wtórnie-postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; **SPMS**) – główną cechą kliniczną jest stałe narastanie niesprawności. W początkowym okresie występuje zazwyczaj zmienna aktywność choroby; mogą występować rzuty, ale między nimi obserwuje się systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji;
- **pierwotnie-postępującą** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; **PPMS**) - od początku choroby występuje systematyczna progresja objawów neurologicznych.

Mianem postaci rzutowych SM określa się RRMS oraz wczesną SPMS - o ile towarzyszy jej aktywność rzutowa [97], niemniej jednak w aktualnie obowiązującym w Polsce programie lekowym B.29 [2], pod pojęciem rzutowego stwardnienia rozсіяnego rozumiana jest postać RRMS (ponieważ kryterium wykluczenia stanowi przejście w postać SPMS).

Stwardnienie rozсіяne może zostać rozpoznane w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się u osób młodych, w wieku produkcyjnym, tj. między 20. a 40. rokiem życia [9], [12], [13], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [14]. SM jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i po urazach drugą przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [10], [11], w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [14]. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [6]. Rzuty choroby, po których objawy neurologiczne cofają się całkowicie lub jedynie częściowo, mają znaczący wpływ na pacjentów – występuje istotna pozytywna korelacja między rzutami klinicznymi a długoterminową progresją niepełnosprawności [98]. Jedną z głównych konsekwencji SM jest utrata niezależnej mobilności - dziesięć lat po rozpoznaniu 93% osób z SM ma trudności z chodzeniem, co stanowi duże obciążenie dla chorych. Ponadto upośledzenie ruchowe może być również spowodowane sensorycznymi, wzrokowymi i poznawczymi objawami SM, a nie tylko objawami motorycznymi [30]. Inne źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, ale jedynie połowa może pracować [6]. Z kolei dane Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozсіяnego i Państwowego Funduszu Rehabilitacji osób Niepełnosprawnych wskazują, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [17].

Choroba w negatywny sposób wpływa na większość obszarów życia pacjentów, co przyczynia się do znacznego pogorszenia jego jakości, w porównaniu z populacją ogólną [42]. Na ocenę jakości życia osób chorujących na SM w dużym stopniu wpływają między innymi: wiek, przebieg choroby, sprawność i prowadzone leczenie. Ogólnie osoby starsze, z postępującą postacią

choroby, mniej sprawne fizycznie i nieleczone, znacznie gorzej oceniają jakość życia niż osoby młodsze, poddawane terapii, z postacią RRMS i niższą punktacją w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS) [43]. Jakość życia pogarsza się wraz ze progresją choroby, w wyniku występowania kolejnych objawów, takich jak ograniczenia ruchowe, dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, objawy ze strony układu moczowego, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową, które utrudniają normalne funkcjonowanie i powodują dyskomfort psychiczny a nawet depresję [45], [46]. **Istotne jest więc szybkie wdrażanie terapii ograniczających liczbę rzutów, opóźniających postęp niesprawności i umożliwiających pacjentom jak najdłuższe samodzielne funkcjonowanie oraz leczenie w komfortowych warunkach domowych.**

EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

Częstość występowania stwardnienia rozsianego uzależniona jest od regionu geograficznego; kontynentem z najwyższą chorobowością zarówno w roku 2013 (108,25/100 000 osób) jak i 2020 (142,81/100 000 osób) pozostaje Europa [47]. **Na tle innych krajów na świecie, współczynniki zapadalności i chorobowości SM w Polsce są stosunkowo wysokie [49];** w zależności od źródła można szacować, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane waha się między 43 000 [67], [68] a 46 000 chorych [27], [49], co odpowiada chorobowości na poziomie 103,6 – 120/ 100 000 mieszkańców. Z kolei zapadalność na SM wynosi 4,1-4,5 przypadków/100 000 rocznie [49], [64], [65].

Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest forma rzutowo-remisyjna (RRMS). W zależności od źródła, w populacji polskiej odsetek pacjentów z postacią RRMS wynosił od 64 do 71%, z SPMS od 15 do 24,4%, z PPMS od 5 do 18%, a z PRMS 2,9% [62]-[66].

Obciażenie ekonomiczne związane ze stwardnieniem rozsianym jest znaczne, ponieważ choroba rozwija się u młodych dorosłych, może wymagać hospitalizacji podczas ciężkich rzutów, wpływać na codzienne funkcjonowanie oraz uniemożliwiać/utrudniać aktywność zawodową. Nie istnieje leczenie przyczynowe, w związku z czym choroba generuje koszty przez całe życie pacjenta [93]. **SM stanowi zatem złożony problem zdrowotny, który generuje nie tylko wysokie koszty społeczne, ale także wysokie koszty dla pacjentów i ich najbliższych.** Aktualne badania wskazują, że inwestycje pozwalające na rozszerzenie dostępu do nowoczesnych terapii i lepsza organizacja opieki zdrowotnej przynoszą zahamowanie postępu inwalidztwa oraz poprawę aktywności społecznej i podwyższenie produktywności pacjentów aktualnie leczonych w programach lekowych B.29 i B.46. **Nowoczesne terapie skutecznie spowalniają rozwój choroby pozwalają zachować samodzielność, wydłużyć aktywność zawodową, poprawić jakość życia pacjentów i ich opiekunów, a także zmniejszyć koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych oraz pomocy społecznej, stąd niezwykle ważne jest ich szybkie wdrażanie oraz jak najszybszy dostęp dla chorych [70].**

METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane należy do grona chorób nieuleczalnych i obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Głównym celem terapii jest zatem zahamowanie klinicznej aktywności, łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia [7], [83], poprzez leczenie rzutów, leczenie objawowe oraz stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-modifying therapy*; DMT). Dobór DMT powinien być przeprowadzony indywidualnie, z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących, skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, nasilenia, aktywności choroby oraz przestrzegania zaleceń i preferencji chorego [7], [51], [53]-[54], [55], [215], [216].

W ramach pierwszej linii leczenia RRMS wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby o umiarkowanej skuteczności: interferonów, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [7], [51], [52], [53]-[54], [57], [75], [76]. Jeśli wystąpią objawy niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy [7], [51], [53]-[54], [76], [215], [216].

W sytuacjach, w których wymagana jest większa skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (czy to w pierwszej linii leczenia, w sytuacji wysokiej aktywności choroby, czy w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii) **zaleca się zastosowanie fingolimodu, kladrybiny, natalizumabu, okrelizumabu i alemtuzumabu, a więc leków o wysokiej skuteczności** [7], [51], [53]-[54], [55], [56], [57], [75], [76], [215], [216]. Istotną kwestią w przypadku leków o wysokiej skuteczności jest ich mniej korzystny profil bezpieczeństwa; przy doborze leków u indywidualnego pacjenta należy wziąć pod uwagę specyficzne działania niepożądane związane z ich stosowaniem [7], [75], [76]. Ponadto w **najnowszych opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej z 2021 roku** [215], [216] **odniesiono się pozytywnie do stosowania ofatumumabu w leczeniu RRMS a analizowaną interwencję zaklasyfikowano do DMT o wysokiej skuteczności klinicznej.**

Zalecenia opisane w wytycznych praktyki klinicznej znajdują odzwierciedlenie w kryteriach kwalifikacji do programów lekowych, w ramach których w Polsce są aktualnie refundowane DMT [2]: programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz 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)”.

Leczenie stwardnienia rozsianego stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny; **wciąż poszukuje się nowych leków o wysokiej skuteczności klinicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do już stosowanych farmakoterapii oraz wygodnych form podawania leku samodzielnie przez chorego.** Pomimo refundacji w Polsce szeregu leków modyfikujących przebieg choroby nadal istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania nowych terapii **o różnych mechanizmach działania.** Ponadto **niezwykle istotne jest zapewnienie chorym jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych,** dzięki czemu **lekarz może dostosować plan leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta** [75]. U części pacjentów stosujących leki zalecane w ramach I linii nie udaje się uzyskać zadowalającej skuteczności lub występują działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii [60]. Jak wskazują badania przeprowadzone w populacji polskiej, do głównych przyczyn przerwania terapii lekami I linii należy brak skuteczności (44,9%), rezygnacja samego pacjenta (34,3%) oraz działania niepożądane (ok. 10%) [60]. **Istotne jest zatem zwiększenie dostępu do leków możliwie najskuteczniejszych i bezpiecznych już od pierwszej linii leczenia RRMS, w celu zapobiegania postępowi niesprawności pacjentów.**

INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) [1]. Ofatumumab jest pierwszym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z CD20, powodując zmniejszenie liczby limfocytów B i zmniejszenie interakcji między limfocytami B i T, co z kolei może zmniejszyć stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Lek jest przeznaczony do samodzielnego podania przez pacjenta; zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym: dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4.

KOMPARATORY DLA OFATUMUMABU

Biorąc pod uwagę zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych), w leczeniu pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił co najmniej jeden rzut kliniczny lub co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ostatnim roku, a także w subpopulacji chorych, u których konieczna jest zmiana leków w obrębie I linii leczenia, **za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Kesimpta® (ofatumumab) uznano leki refundowane w ramach programu lekowego B.29 tj.: fumaran dimetylu oraz teryflunomid (jako główne komparatory) oraz interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a i octan glatirameru (jako dodatkowe komparatory); w przypadku porównania z peginterferonem beta-1a dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną ofatumumabu cechują się największymi ograniczeniami.**

WYNIKI ZDROWOTNE DLA OFATUMUMABU

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II, o identycznej metodycy, przeprowadzonych w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami **SM (głównie RRMS – 94%), z aktywnością choroby** [77]. Analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II **wykazała, że zastosowanie ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów (ARR) o ponad 50%** (ASCLEPIOS I: redukcja o 51%, ASCLEPIOS II: redukcja o 58%) [77]. **Ofatumumab można zatem zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności**, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [51], wg których leki, które umożliwiają redukcję ARR o >50% można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej.

Ponadto stosowanie ofatumumabu w populacji ogólnej pacjentów z rzutowymi postaciami SM wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z aktywnym komparatorem – **teryflunomidem, w zakresie obniżenia ryzyka 3- i 6- miesięcznego pogorszenia niepełnosprawności, jak również zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przejawiającym się większą redukcją liczby nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) i nowych lub nowopowiększonych zmian w sekwencji T2. Analizowana interwencja cechowała się ponadto dobrą tolerancją;** odsetek zdarzeń niepożądanych był porównywalny pomiędzy grupą badaną leczoną ofatumumabem a grupą kontrolną stosującą teryflunomid, za wyjątkiem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku, których ryzyko było wyższe w grupie badanej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska i ogólnie zrównoważona pomiędzy grupami. **Samodzielne podawanie ofatumumabu w domu sprawia, że jest on odpowiedni dla pacjentów niezależnie od stopnia niepełnosprawności, dzięki czemu eliminuje się potrzebę dojazdu do placówki medycznej i redukuje obciążenie pracowników służby zdrowia, co ma istotne znaczenie, szczególnie w sytuacji pandemii.**

Refundacja ofatumumabu we wnioskowanej populacji może zatem stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z RRMS.

REKOMENDACJE FINANSOWE AGENCJI HTA W POLSCE I NA ŚWIECIE

Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie oceniała dotychczas zasadności refundacji ofatumumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast **wszystkie rozpatrywane światowe agencje HTA, które dotychczas (grudzień 2021) oceniały zasadność finansowania ofatumumabu, wydały pozytywne rekomendacje odnośnie jego stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo/rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.**

W marcu 2021 roku kanadyjska agencja CADTH pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, pod między innymi następującymi warunkami: wynik w skali EDSS <6, aktywna choroba stwierdzona na podstawie wystąpienia rzutu w poprzednim roku lub dwóch rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub wystąpienia zmiany GD+ w ciągu ostatniego roku, pod warunkiem redukcji ceny [143]. W kwietniu 2021 roku brytyjska agencja NICE [150] wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji ofatumumabu w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych. Według agencji NICE dowody z badań klinicznych wskazują, że u osób z rzutowym stwardnieniem rozsianym ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp choroby w porównaniu z teryflunomidem, a wyniki porównania pośredniego sugerują, że ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z: interferonami beta, kładrybiną, fumaranem dimetylu, fingolimodem, octanem glatirameru i teryflunomidem. Opinia NICE zostanie przyjęta przez walijską agencję AWMMSG [163], która nie przeprowadzi własnej oceny produktu Kesimpta®.

Następujące agencje również wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ofatumumabu:

- australijska agencja PBAC (marzec 2021 roku) - w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS [128];
- szkocka SMC (lipiec 2021) - w terapii rzutowego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych [155];
- francuską HAS (czerwiec 2021) - w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z aktywnością choroby określoną na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych [191];
- niemiecka G-Ba (listopad 2021 roku) - w leczeniu aktywnej RRMS [217].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta® 20 mg/0,4 ml; roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) w ramach proponowanej modyfikacji programu lekowego B.29 Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [3].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Kesimpta®, ofatumumab) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ofatumumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

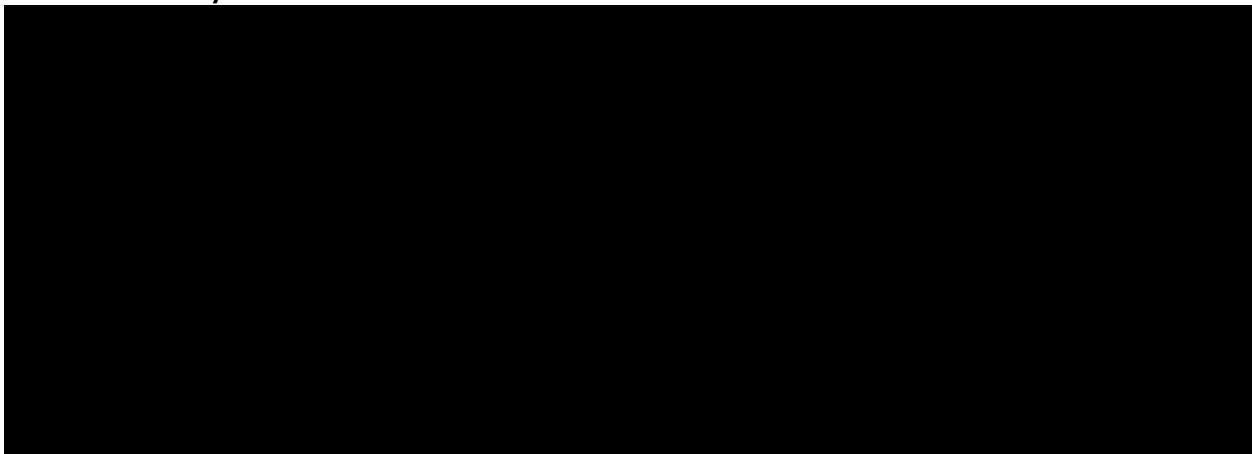
Oceniana technologia lekowa (ofatumumab, produkt leczniczy Kesimpta®), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest wskazana do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym [1].

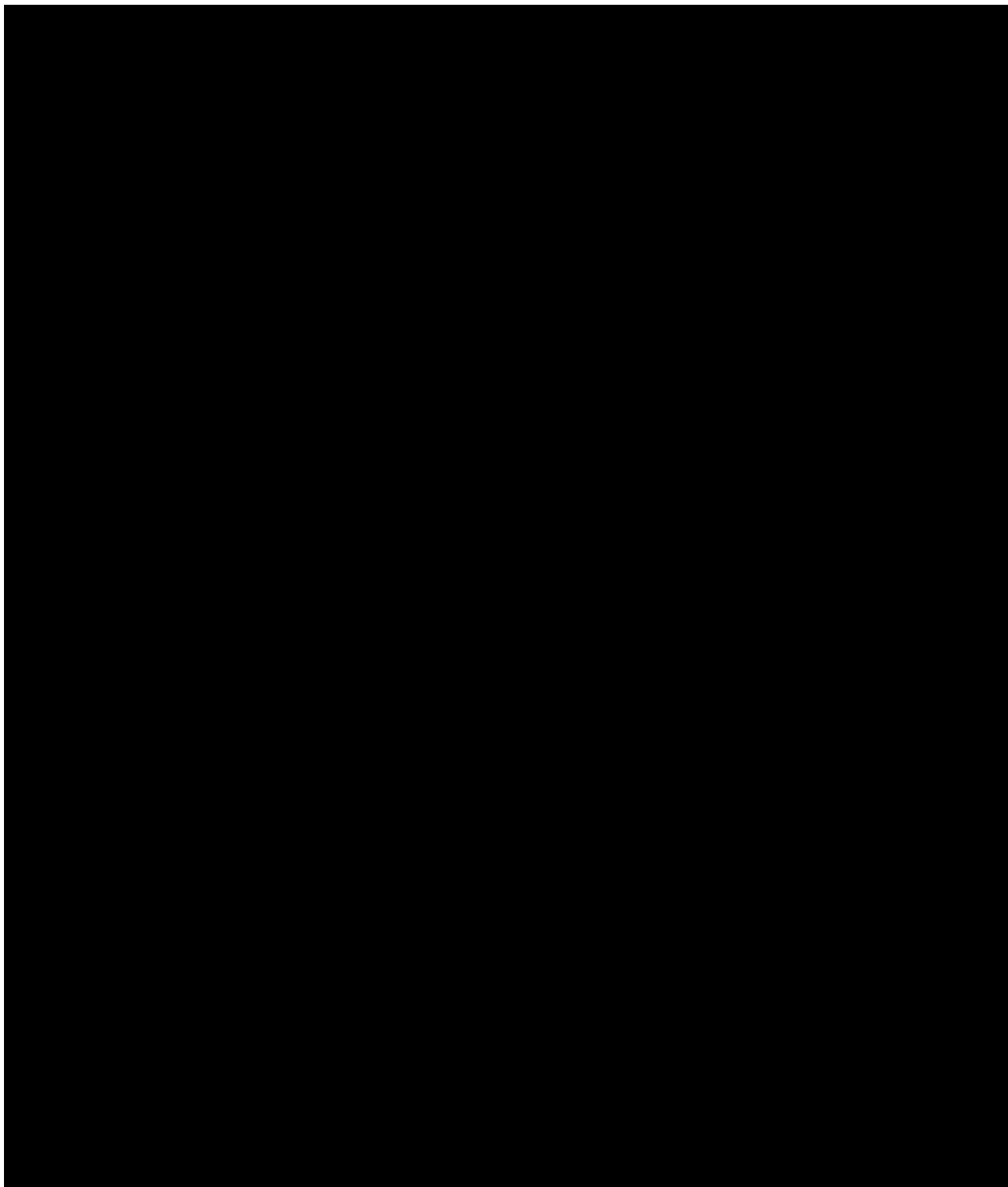
Pod pojęciem RMS rozumiana jest postać aktywna RRMS oraz SPMS z występującą aktywnością rzutową.

Populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji dorosłych chorych kwalifikujących się do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” [2], tj. obejmowała dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozlanego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu gadolinem] w ciągu 12 miesięcy, a także subpopulację chorych u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia z uwagi na wystąpienie objawów niepożądanych, opinię lekarza prowadzącego wskazującą że zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo z powodu częściowej nieskuteczności terapii. Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny modyfikacja programu lekowego B.29 [3] polega jedynie na dodaniu zapisów dla ofatumumabu, przy zachowaniu dotychczasowych kryteriów włączenia do programu, z uwzględnieniem zastosowania analizowanej interwencji jedynie u pacjentów dorosłych (tabela 1).

W praktyce do programu lekowego włączani są pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, ponieważ kryterium wyłączenia z programu lekowego B.29 [2] stanowi przejście stwardnienia rozlanego w formę wtórnie postępującą. Zatem populacja wnioskowana dla ofatumumabu [3] jest nieznacznie węższa od zarejestrowanego wskazania [1] (dotyczy pacjentów z RRMS).

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ofatumumabem w ramach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny modyfikacji programu lekowego B.29 [3]. Zmiany wynikające z dodania zapisów dla ofatumumabu wytłuszczono w tekście.





GD+ - zmiana po wzmocnieniu gadolinem, EDSS – ang. *Expanded Disability Status Scale*; rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej, SM - łac. *Sclerosis multiplex*; stwardnienie rozsiane.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest najczęstszą przewlekłą, nieuleczalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o niejednoznacznie ustalonej etiologii

i podłożu autoimmunologicznym, z wtórną neurodegeneracją. W przebiegu choroby układ odpornościowy atakuje osłonkę mielinową aksonów komórek nerwowych w OUN, co przekłada się na zakłócenie przewodzenia impulsów nerwowych. Demielinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozсіяnym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku z czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [6], [7], [8], [9].

Stwardnienie rozсіяne stanowi główną przyczynę niepełnosprawności neurologicznej, a także drugą po urazach przyczynę niepełnosprawności u młodych dorosłych [10], [11]. Diagnoza choroby może zostać postawiona w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [9], [12], [13], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [14]. Biorąc pod uwagę, że schorzenie to dotyczy głównie osób młodych, stanowi ono ogromny problem społeczny i ekonomiczny [14].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) [15] klasyfikuje stwardnienie rozсіяne pod kodem ICD-10 G.35.

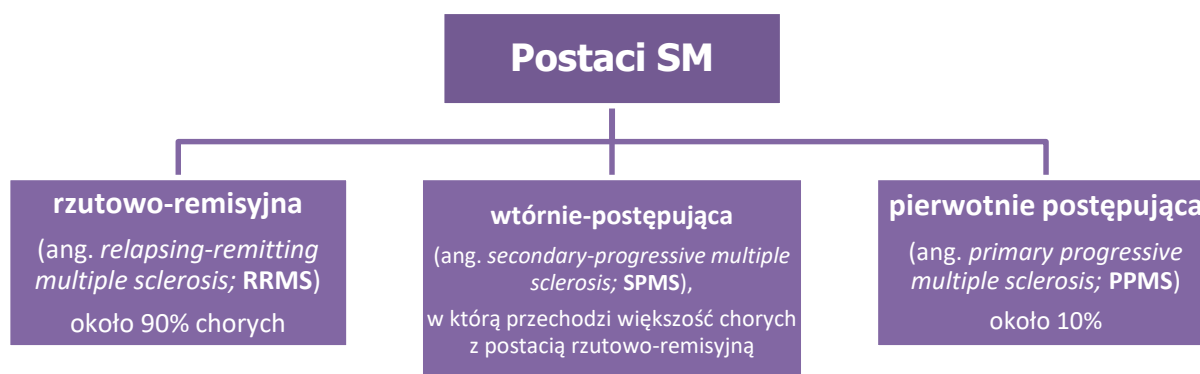
W zależności od naturalnego przebiegu wyróżnia się trzy podstawowe postaci stwardnienia rozсіяnego (Rysunek 1):

- a) **rzutowo-remisyjną** (zwaną również nawracająco-ustępującą; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; **RRMS**) – najczęściej występująca postać choroby - charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli okresów zaostrzenia się objawów choroby i czasem remisji – całkowitym lub częściowym wyzdrowieniem połączonym zwykle z lekką lub umiarkowaną niesprawnością. Okres remisji może trwać nawet kilka lat, a kolejny rzut może wyglądać podobnie do pierwszego lub zaatakować zupełnie inny obszar. Początkowo rzuty z reguły ustępują całkowicie, natomiast w miarę rozwoju choroby mogą ustępować jedynie częściowo, powodując ubytki neurologiczne, które u części chorych powodują wzrost niesprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*; rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej) [6], [7], [16], [19]. Wraz z czasem trwania SM postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozсіяnego może przechodzić we wtórnie postępującą;
- b) **wtórnie-postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; **SPMS**) – w początkowym etapie choroby występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego i narastanie stopnia niepełnosprawności; w praktyce klinicznej SPMS jest diagnozowana retrospektywnie na podstawie wywiadu ze stopniowym pogorszeniem się po początkowym nawrotowym przebiegu choroby, z lub bez ostrych zaostrzeń w trakcie przebiegu progresywnego. Jak dotąd nie ma jasnych kryteriów klinicznych, obrazowych, immunologicznych lub patologicznych, które pozwalałyby określić punkt przejścia, gdy RRMS przekształca się w SPMS; przejście jest zwykle stopniowe. W niektórych opracowaniach wyróżnia

się ponadto **postępująco-nawracającą/rzutowo-przewlekłą** SM (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS) występującą na pograniczu postaci RRMS i SPMS, w której obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, ale mogą również występować rzuty [6], [7], [12], [16], [17], [28];

c) **pierwotnie-postępującą** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; **PPMS**) – charakteryzuje się brakiem rzutów choroby - od początku obserwuje się stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego [6], [7], [16], [17], [28].

Mianem postaci rzutowych SM najczęściej określa się RRMS oraz wczesną SPMS - o ile towarzyszą jej rzuty [97].



Rysunek 1. Podstawowe postaci stwardnienia rozlanego (SM) [7], [16].

Zespół izolowany klinicznie (CIS) jest terminem używanym do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki, sugerujących SM [7].

Stwardnienie rozlane jest obecnie chorobą nieuleczalną [11], a terapia polega głównie na:

- leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby);
- leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw);
- leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [10].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZLANEGO

Jak dotąd etiologia stwardnienia rozlanego nie została jednoznacznie ustalona, z uwagi na skomplikowane, wieloczynnikowe zaburzenia. Aktualnie SM uważa się za schorzenie o podłożu immunologicznym, na którego rozwój wpływ mają czynniki genetyczne i środowiskowe [18], [19], [20].

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego i możliwe czynniki ochronne.

Czynnik	Opis
Czynniki ryzyka rozwoju SM	
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> - stwardnienie rozsiane nie jest chorobą dziedziczną, jednak, występowanie SM u krewnych pierwszego stopnia tj.: rodziców, rodzeństwa, może z zwiększać indywidualne ryzyko rozwoju choroby [20]; <ul style="list-style-type: none"> - płeć: SM częściej występuje u kobiet, w Europie stosunek wynosi 2:1 [19]; - zidentyfikowano ponad 50 alleli, których występowanie jest związane z ryzykiem rozwoju SM; prawdopodobieństwo SM znacznie zwiększają geny obecne na chromosomie 6, w rejonie kodującym antygeny ludzkich leukocytów (ang. <i>human leucocyte antigen</i>, HLA) [19]
Czynniki egzogenne /środowiskowe	<ul style="list-style-type: none"> - niedobór witaminy D - osoby, które mieszkają bliżej równika mają większy dostęp do światła słonecznego, co przekłada się na wyższy poziom naturalnie wytwarzanej witaminy D, która wspiera system immunologiczny i może przyczyniać się do ochrony przed wystąpieniem chorób immunologicznych takich jak stwardnienie rozsiane [20]; - palenie tytoniu - zwiększa ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane, a także jest związane z cięższą postacią i szybszą progresją choroby. Dowody wskazują również, że rzucenie palenia - przed lub po wystąpieniu stwardnienia rozsianego, przyczynia się do wolniejszego postępu niepełnosprawności [20]; - potencjalny czynnik ryzyka – dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe, nieodpowiednio zbalansowana [19]
Możliwe czynniki ochronne	
<ul style="list-style-type: none"> - doustne środki antykoncepcyjne i estrogeny – wyższy poziom estrogenów może powodować czasowe obniżenie ryzyka rozwoju SM; - ciąża - korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby, przy czym w ciągu 6 miesięcy po porodzie ryzyko pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego wzrasta [21] 	

Ogólna patofizjologia SM jest złożona i nie do końca poznana, niemniej jednak uważa się, że wymienione w powyższej tabeli czynniki ryzyka mogą prowadzić do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej (autoagresji) skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym, jak również przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom). Osłonki mielinowe uczestniczą w przesyłaniu impulsów między komórkami nerwowymi, a ich utrata utrudnia transmisję potencjałów czynnościowych i prowadzi do zaburzenia lub przerwania przewodnictwa nerwowego. Oligodendrocyty są odpowiedzialne za powstawanie i utrzymywanie mieliny wokół wielu aksonów. Uszkodzenie jednego oligodendrocytu wpływa na utratę mieliny wokół kilku aksonów, z kolei utrata wielu oligodendrocytów ogranicza zdolność do regeneracji obszaru demielinizacji. Uważa się, że za zniszczenia występujące w obrębie istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego **odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T (komórkowa)**, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Obecnie dostępne są również opisy przypadków, które przedstawiają zmiany w obrębie substancji szarej. Za proces zapalny istoty szarej prawdopodobnie odpowiedzialna jest humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. **Limfocyty B** są obecne w obszarach demielinizacji i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM; i uważa się, że **przyczyniają się do patogenezy SM na kilka różnych sposobów**: wydzielają

cytokiny, aby modulować środowisko zapalne, prezentują antygeny do aktywacji limfocytów T, a po osiągnięciu dojrzałości produkują przeciwciała, które mogą przyczyniać się do niszczenia osłonki mielinowej [19], [20], [22], [23], [24], [25].

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, DIAGNOSTYKA, ROKOWANIE I JAKOŚĆ ŻYCIA

2.3.1. OBJAWY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Pod względem objawów klinicznych stwardnienie rozlane charakteryzuje się zazwyczaj dużą zmiennością i różnorodnością [19], [26]. Cechą charakterystyczną jest uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie, stąd przebieg stwardnienia rozsianego może być bardzo zindywidualizowany, a występujące objawy zmienne w czasie pod kątem natężenia i długości występowania. U większości pacjentów obserwuje się więcej niż jeden objaw choroby, i mimo, że istnieją objawy typowe dla wielu chorych [6]. Poszczególne objawy stwardnienia rozsianego omówiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Objawy stwardnienia rozsianego [6], [19], [27].

Objaw	Opis
Zaburzenia widzenia	Występują u około 60% chorych, u blisko 30% od początku choroby. Przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> • ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego – ubytek w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, pogorszenie ostrości widzenia, zaburzenie percepcji kolorów, ból gałki ocznej i okolicy nadoczodołowej po tej samej stronie, nasilający się w czasie odwodzenia gałki ocznej. Dolegliwości mogą się utrzymywać od kilku godzin do kilku dni; zdarza się, że narastają w ciągu kilku tygodni. U większości chorych objawy ustępują w ciągu 2–3 miesięcy, ale mogą się też utrzymywać nawet przez rok. Rzadko uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nieodwracalne i powoduje ślepotę. Brak objawów poprawy po upływie 2 tygodni nakazuje wnikliwą diagnostykę różnicową; • zaburzenie czynności mięśni okoruchowych – wskutek niedowładu, wyjątkowo porażenia, objawia się zezem lub podwójnym widzeniem
Objawy piramidowe	Do najczęstszych objawów uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu SM należą: <ul style="list-style-type: none"> • wygórowane odruchy ścięgniste (około 90%) – mogą powodować klonusy, opisywane przez chorych jako drżenia; • niedowład kończyn (u około 90% chorych); • wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (około 50%); • objawy patologiczne – dodatni objaw Babińskiego. Zwykle dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny); często powodują sztywność i ból
Objawy mózdkowe	Zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia (u 50–80%): <ul style="list-style-type: none"> • ataksja i dysmetria szczególnie zauważalne w próbie palec-nos; • drżenie głowy i dyzartria (mowa skandowana, u około 50% chorych); • nieukładowe zawroty głowy oraz oczopląs
Zaburzenia czucia	W obrębie kończyn są pierwszym objawem choroby u 30% chorych; obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • parestezje – opisywane zwykle jako uczucie mrowienia, kłucia igielkami, pieczenia, przechodzenia prądu, rzadziej jako utrata czucia; • objaw Lhermitte'a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do przodu; uważa się, że jest związany z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego
Ból	<ul style="list-style-type: none"> • może być spowodowany zaburzeniami przewodnictwa w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu; • zdarza się neuralgia nerwu trójdzielnego (pierwszy objaw u około 3% chorych) i nietypowy ból twarzy

Objaw	Opis
Zaburzenia czynności poznawczych	<ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienie operacji myślowych; • zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne; • rzadko występujące otępienie upośledzające funkcjonowanie
Zaburzenia psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> • śmiech lub płacz nieadekwatnie do sytuacji u około 10% chorych; • epizody depresji (50% chorych) lub obniżenie nastroju w przebiegu choroby
Zmęczenie	<ul style="list-style-type: none"> • występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby; może być pierwszym objawem choroby, • zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub przy wysokiej temperaturze otoczenia
Zaburzenia oddawania moczu i stolca	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia oddawania moczu - u około 80% chorych z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego wskutek nadmiernego lub niedostatecznego działania mięśni wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zwieracza zewnętrznego; • trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub z całkowitym opróżnieniem pęcherza, prowadzące do zalegania moczu, a także problemy z trzymaniem moczu, powodujące częste parcie na mocz i popuszczanie moczu; • zaburzenia oddawania stolca obejmują: zaparcia u około 70% chorych i rzadko występujące nietrzymanie stolca
Zaburzenia czynności seksualnych	<p>Występują u około 50% kobiet i około 75% mężczyzn. Najczęściej spowodowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patologicznym zmęczeniem; • zaburzeniami czucia; • obniżeniem libido; • zaburzeniami erekcji; • spastycznością mięśni; • suchością błon śluzowych; • zaburzeniami nastroju
Zaburzenia mowy	<ul style="list-style-type: none"> • mowa skandowana; • nowa spowolniona, bełkotliwa; • zmiana rytmu mowy; • trudności z połykaniem (dysfagia)

Spektrum objawów SM jest bardzo szerokie, a poszczególne objawy mogą pojawiać się bądź zanikać wraz z czasem trwania choroby. Częstość występowania poszczególnych objawów SM w zależności od momentu wystąpienia w przebiegu choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Częstość objawów stwardnienia rozsianego w zależności od momentu wystąpienia w przebiegu choroby [31].

Objawy	W dowolnym momencie choroby (%)	Na początku choroby (%)	Objaw trwale występujący (%)
Oslabienie	89%	22%	62%
Objawy sensoryczne	87%	34%	52%
Atakcja	82%	11%	58%
Objawy ze strony pęcherza	71%	1%	45%
Zmęczenie	57%	2%	31%
Skurcze	52%	0,6%	26%
Podwójne widzenie	51%	8%	18%
Zaburzenia widzenia	49%	13%	23%
Zaburzenia jelitowe	42%	0%	19%
Zaburzenia mowy	37%	0,6%	16%
Zawroty głowy	36%	4,3%	13%
Ból twarzy	35%	2%	9%
Słaba pamięć	32%	0,3%	0%
Ból głowy	30%	2%	7%
Zaburzenia neuropsychiatryczne	23%	0,2%	7%
Głuchota	17%	0,6%	8%
Oslabienie w obrębie twarzy	16%	1%	3%
Dysfagia	13%	0,3%	5%

2.3.2. PRZEBIEG NATURALNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego jest nieprzewidywalny i indywidualny u każdego pacjenta; na ogół zależy od:

- częstości i natężenia rzutów choroby;
- czasu w jakim następuje progresja i stopnia niepełnosprawności chorych;
- miejsc, w których pojawiają się zmiany demielinizacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym [19].

Ocena postaci SM jest dokonywana zarówno w oparciu o dane kliniczne, badania obrazowe, ocenę aktualnego stanu chorego oraz na podstawie danych zawartych w historii choroby. Pierwotnie zdiagnozowany typ SM może się zmieniać z czasem, ponieważ choroba przebiega dynamicznie. Rozpoczyna się najczęściej bezobjawowo, a u prawie 85% chorych przyjmuje postać zespołu izolowanego klinicznie (ang. *clinically isolated syndrome*; CIS), czyli ostrego lub podostrego epizodu neurologicznego, który powstał w wyniku pojedynczej zmiany w istocie białej mózgu. CIS może ujawnić się np. w postaci pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, zespołu pnia mózgu lub częściowego zespołu rdzenia kręgowego. Statystyki wskazują, że CIS u 30-70% chorych w późniejszym czasie przechodzi w SM [19].

Aktywność choroby jest definiowana w określonym przedziale czasu, zazwyczaj w ciągu jednego roku, na podstawie obrazu klinicznego albo wyników badania 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 stwardnienia rozsianego [7].

Terminem „**rzut choroby**” określa się wystąpienie nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna [7]. Rzuty występują z indywidualną częstością u pacjentów - od kilku w roku do jednego na wiele lat; mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni i z czasem objawy neurologiczne cofają się całkowicie lub częściowo. Rzuty choroby mają znaczący wpływ na pacjentów – występuje istotna dodatnia korelacja między rzutami klinicznymi a długoterminową progresją niepełnosprawności [98].

Nie każde pogorszenie stanu neurologicznego jest rzutem. Może ono bowiem wynikać z infekcji lub być reakcją na stres – określa się je wtedy mianem „pseudorzutu” [7].

Poza podstawowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RRMS, SPMS, PPMS), wyróżnia się również warianty odbiegające od typowego przebiegu choroby:

- **łagodne stwardnienie rozsiane** – charakteryzuje się nawet kilkunastoletnim okresem braku zaburzeń w układzie nerwowym, występuje u 10-15% chorych, zwykle młodych kobiet,
- **złośliwe stwardnienie rozsiane** – cechujące się gwałtownym przebiegiem; w krótkim czasie prowadzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci chorego. Jest to postać, która występuje bardzo rzadko, może przyjmować jeden z trzech typów: stwardnienie Marburga, stwardnienie koncentryczne Baló, stwardnienie rozlane Schildera [12], [19].

Za wyjątkiem rzadkich przypadków ciężkiej postaci choroby, stwardnienie rozsiane nie jest chorobą śmiertelną. Długość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest zazwyczaj zbliżona do obserwowanej w danym społeczeństwie, pod warunkiem odpowiedniego leczenia. Przeprowadzone w Polsce między 1960 a 1995 rokiem badanie wykazało, że życie chorego na stwardnienie rozsiane, u którego nie włączono terapii lekami immunomodulującymi było krótsze o 17 lat [29].

Z uwagi na fakt, że uszkodzenia neurologiczne kumulują się, objawy stwardnienia rozsianego mogą być chroniczne, powodując postępującą niepełnosprawność [31]. Jedną z głównych konsekwencji SM jest utrata niezależnej mobilności - dziesięć lat po rozpoznaniu, 93% osób z SM ma trudności z chodzeniem, co stanowi duże obciążenie dla chorych. Ponadto upośledzenie ruchowe może być również spowodowane sensorycznymi, wzrokowymi i poznawczymi objawami SM, a nie głównie objawami motorycznymi [30]. Stopień progresji niepełnosprawności jest zróżnicowany we wczesnych latach choroby i łagodna/umiarkowana niepełnosprawność może nie rozwinąć się nawet przez 20 lat. Jednak, kiedy niepełnosprawność już się rozwinie, wtedy zaczyna postępować bardzo szybko i większość pacjentów osiąga ciężką niepełnosprawność w ciągu 6-9 lat [32]. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [6]. Niektóre źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, chociaż jedynie połowa może pracować [6]. Z kolei informacje Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego i Państwowego Funduszu Rehabilitacji osób Niepełnosprawnych wskazują, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [17].

2.3.3. ROZPOZNANIE I MONITOROWANIE PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W rozpoznaniu stwardnienia rozsianego najważniejsze są: obraz kliniczny choroby, wyniki badania MRI oraz wykluczenie innych schorzeń.

Po przeprowadzeniu wywiadu klinicznego z pacjentem na temat rodzaju, czasu trwania i nasilenia objawów, w diagnostyce stwardnienia rozsianego wykorzystuje się szereg badań, w tym:

- badanie neurologiczne - ma na celu sprawdzenie stopnia wpływu choroby na stan zdrowia chorego; ocenia się ogólną sprawność ruchową, odruchy oraz umiejętności sensoryczne pacjenta;
- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu i rdzenia kręgowego – podstawowe badanie służące potwierdzeniu rozpoznania stwardnienia rozsianego; pozwala na wskazanie rozsianego procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym i progresję choroby w czasie. W obrazie rezonansu magnetycznego stwierdza się w sekwencji T₂ rozsiane ogniska o wzmocnionej intensywności sygnału w substancji białej okołokomorowej, w centrum półowalnym, w ciele modzelowatym, w pniu mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W obrazie T₁ niektóre z tych zmian są hipointensywne. W celu sprawdzenia aktywności zmian stosuje się kontrast (pochodną gadoliny), który przenika przez uszkodzoną barierę krew-mózg i wzmacnia aktywne zmiany. Badanie MRI pozwala zobrazować zmiany demielinizacyjne u ponad 90% pacjentów z objawami klinicznymi choroby, a ponadto ułatwia diagnostykę różnicową i przydatne jest w monitorowaniu przebiegu choroby;
- badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. *visual evoked potentials*, VEP) - polega na ocenie elektrycznej odpowiedzi OUN w wyniku zadziałania bodźca świetlnego na swoisty receptor nerwu wzrokowego, promienistości wzrokowej, pasma wzrokowego i kory potylicznej; dzięki badaniu można ujawnić subkliniczne uszkodzenie w drodze wzrokowej lub somatosensorycznej. Badanie wzrokowych potencjałów wykazujące wydłużenie latencji P100 z dobrze zachowaną morfologią fali może być wykorzystane w celu obiektywnego wykazania istnienia drugiego ogniska choroby. Dodatkowo można wykonać badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebycia zapalenia nerwu wzrokowego;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego - badaniem wspomagające rozpoznanie; ujawnia proces zapalny w postaci zwiększonego stężenia immunoglobulin IgG oraz obecności prążków oligoklonalnych; „pozytywny wynik” badania płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się gdy obecny jest w nim więcej niż jeden prążek oligoklonalny, a indeks IgG wynosi powyżej 0,7, co wskazuje na wielomiejscowe uszkodzenie OUN. Prążki oligoklonalne pojawiają się w OUN najczęściej w początkowym okresie choroby i utrzymują się przez cały jej przebieg, bez względu na stosowane leczenie [6], [19], [26], [58].

W rozpoznaniu SM (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które uważane są za złoty standard diagnostyki ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były modyfikowane kolejno w latach 2005, 2010 [34] – ostatnia aktualnie obowiązująca wersja została opracowana w 2017 roku [35].

Diagnoza SM opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej, oddzielonych od siebie w czasie i przestrzeni. Z tego względu podstawowe znaczenie w rozpoznaniu SM ma wykazanie dwóch elementów tj.: wielogniskowości procesu chorobowego (rozсіяnie w przestrzeni) oraz jego wieloczesowe występowanie (rozсіяnie w czasie) [34], [35].

Według zmodyfikowanych kryteriów McDonalda z 2010 roku wyróżnia się trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozсіяne (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych);
- nie-stwardnienie rozсіяne (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż stwierdzenie stwardnienia rozсіяnego);
- możliwe stwardnienie rozсіяne (podejrzanie stwardnienia rozсіяnego, ale nie wszystkie kryteria są spełnione) [34].

Aktualizacja kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 roku różni się od poprzednich wersji poniższymi aspektami [34], [35]:

- zrezygnowano z różnicowania zmian objawowych i bezobjawowych w celu wykazania rozсіяnia przestrzennego i czasowego;
- kryteria rozсіяnia przestrzennego rozszerzono o zmiany w korze mózgowej;
- u pacjentów z typowym klinicznie izolowanym zespołem (CIS) i objawami klinicznymi lub rozсіяnymi zmianami stwierdzonymi na podstawie rezonansu magnetycznego, obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym można rozpoznać stwardnienie rozсіяne;
- 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;
- 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.

Porównanie kryteriów diagnostycznych SM McDonalda z 2010 roku oraz z 2017 roku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Porównanie kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego McDonalda z 2010 roku [6], [34] oraz najnowszych kryteriów McDonalda z 2017 roku [35].

Kryteria McDonalda z 2010 roku		Kryteria McDonalda z 2017 roku		
Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego	Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi		Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska albo obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko oraz wiarygodne dane z wywiadu świadczące o przebytych wcześniej rzucie**.	Brak [^] .	≥2 rzuty kliniczne	≥2	Brak*
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko.	Lokalizacyjne rozszanie zmian ustalone na podstawie: - ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym) ^{^^} ; lub - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN.	≥2 rzuty kliniczne	1 (jak również jasne dowody potwierdzające wcześniejszy rzut choroby, z wystąpieniem ogniska chorobowego w innej pod względem anatomicznym lokalizacji ⁺)	Brak *
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska.	Czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: - równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub - nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub, - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.	≥2 rzuty kliniczne	1	Wielogniskowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego obejmującego inny obszar ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub MRI ⁺⁺
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny).	Lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: 1) W odniesieniu do lokalizacyjnego rozszania zmian: a) ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym) ^{^^} ; lub b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN, 2) W odniesieniu do czasowego rozszania zmian: a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub	1 rzut kliniczny	≥2	Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI\$ lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [^]

Kryteria McDonald'a z 2010 roku		Kryteria McDonald'a z 2017 roku	
Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego	Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
	b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.		
Postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM).	Postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione ≥ 2 z 3 poniższych kryteriów*: 1) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w mózgu na podstawie ≥ 1 ogniska na obrazach T2-zależnych** w ≥ 1 lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe). 2) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥ 2 ognisk na obrazach T2-zależnych** rdzenia kręgowego. 3) Dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG).	1 rzut kliniczny	Wieloogniskowość wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego obejmującego inny obszar ośrodkowego układu nerwowego lub MRI ⁺⁺ lub Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI [§] lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym [^]
Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U pacjenta z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia wymienione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.		Jeżeli wymienione kryteria McDonald'a 2017 są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. Jeśli podejrzewa się stwardnienie rozsiane z powodu wystąpienia zespołu izolowanego klinicznie, ale kryteria McDonald'a w 2017 r. nie są całkowicie spełnione, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.	
* Rzutem określa się wystąpienie objawów typowych dla ostrego epizodu zapalnego powodującego demielinizację w obrębie OUN, zgłaszanych subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzanych obiektywnie, występujących aktualnie lub w przeszłości, utrzymujących się przez ≥ 24 h i niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem. Rzut należy udokumentować badaniem neurologicznym przeprowadzonym w czasie trwania rzutu, chociaż w niektórych przypadkach za wiarygodny dowód przebytego epizodu demielinizacji można uznać dane z wywiadu wskazujące na typowe objawy i przebieg rzutu SM, nawet jeżeli nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych. Napadowe zaburzenia neurologiczne (aktualne lub przebyte) powinny występować w postaci licznych epizodów utrzymujących się przez ≥ 24 h. Ustalenie pewnego rozpoznania SM wymaga potwierdzenia ≥ 1 rzutu badaniem neurologicznym, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych		Atak kliniczny – atak, nawrót, zaostrzenie i (w przypadku jeżeli jest to pierwszy epizod) zespół izolowany klinicznie są synonimami. Zespół izolowany klinicznie – jednorazowy epizod kliniczny zgłaszany subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzany obiektywnie, z objawami i zmianami odzwierciedlającymi ogniskowy lub wieloogniskowy zapalny proces demielinizacyjny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, rozwijający się ostro lub podostro, utrzymujący się przez ≥ 24 h, ustępujący lub nie i niezwiązany z gorączką ani zakażeniem; podobny do typowego rzutu SM (ataku i zaostrzenia), jednakże występujący u pacjenta bez rozpoznanego SM. W przypadku, gdy u pacjenta zostanie następnie zdiagnozowane SM, zespół izolowany klinicznie jest uznawany jako pierwszy rzut choroby u pacjenta. Zespół izolowany klinicznie może być jednoogniskowy (patologiczne zmiany w	

Kryteria McDonald'a z 2010 roku		Kryteria McDonald'a z 2017 roku	
Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego	Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
<p>u pacjentów zgłaszających zaburzenia widzenia lub neuroobrazowaniem za pomocą MR pokazującym ogniska demielinizacji w obszarach OUN zgodnych z lokalizacją stwierdzonych wcześniej zaburzeń neurologicznych.</p> <p>** Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie obiektywnych objawów neurologicznych udokumentowanych w czasie 2 rzutów jest najpewniejsze. Za wiarygodne dane z wywiadu, wskazujące na przebycie 1 rzutu, w czasie którego nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych, można uznać przebyte epizody, cechujące się objawami i przebiegiem typowym dla zapalnego procesu demielinizacyjnego; niemniej jednak ≥ 1 rzut musi być potwierdzony objawami neurologicznymi stwierdzanymi obiektywnie.</p> <p>^ Żadne dodatkowe badania nie są wymagane. Pożądane jest jednak, aby w każdym przypadku rozpoznania SM oceniać wyniki badań neuroobrazowych zgodnie z przedstawionymi kryteriami. Jeżeli wykonano badania neuroobrazowe lub inne badania dodatkowe (np. badanie PMR), a uzyskane wyniki są ujemne, należy zachować szczególną ostrożność przed ustaleniem rozpoznania SM, rozważając konieczne inne możliwe przyczyny. Rozpoznanie SM można ustalić jedynie, gdy nie ma bardziej wiarygodnego wyjaśnienia zaburzeń występujących u pacjenta. Ponadto, rozpoznanie SM muszą potwierdzać objawy obiektywne.</p> <p>^^ Nie ma wymogu stwierdzenia ognisk wykazujących wzmocnienie sygnału po podaniu gadolinowego środka kontrastowego; u pacjentów z zespołem pniowym lub rdzeniowym nie liczy się ognisk wywołujących objawy kliniczne.</p>		<p>jednym miejscu) lub wieloogniskowy. Specyficzne objawy zespołu izolowanego klinicznie zależą od anatomicznej lokalizacji zmian.</p> <p>* Nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowych testów w celu wykazania wieloogniskowości i wieloczasowości zmian. Jednakże w przypadku gdy wykonanie MRI nie jest możliwe, należy wykonać MRI mózgu u wszystkich pacjentów, u których jest brane pod uwagę rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Ponadto należy rozważyć wykonanie badania MRI rdzenia kręgowego lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z niewystarczającą liczbą dowodów klinicznych i MRI potwierdzających SM; w przypadku stwierdzenia zmian innych niż typowe dla zespołu izolowanego klinicznie lub nietypowych objawów. Jeśli wyniki obrazowania lub innych testów (np. badania płynu mózgowo-rdzeniowego) są negatywne, należy zachować ostrożność przed rozpoznaniem SM i rozważyć inne alternatywne diagnozy.</p> <p>† Diagnoza kliniczna oparta na obiektywnych danych klinicznych dla dwóch ataków jest najpewniejsza. Wiarygodne dowody historyczne dotyczące jednego ataku w przeszłości, w przypadku braku udokumentowanych obiektywnych wyników badań neurologicznych, mogą obejmować historyczne epizody z objawami i rozwojem charakterystycznym dla wcześniejszego zapalnego ataku demielinizacyjnego; jednak przynajmniej jeden atak musi być poparty obiektywnymi danymi. W przypadku braku obiektywnych dowodów, należy zachować ostrożność.</p> <p>++ Rozwój zmian w różnych anatomicznie lokalizacjach ośrodkowego układu nerwowego, wskazujący na wieloogniskowy proces chorobowy w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>\$ Rozwój lub pojawienie się nowych zmian (ognisk) w ośrodkowym układzie nerwowym, w czasie.</p> <p>^ Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wskazuje na wieloczasowość zmian, ale może zastąpić wymóg wykazania tego objawu.</p>	

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

Rozpoznanie różnicowe:

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę choroby, które powodują objawy neurologiczne, przebiegają w sposób przewlekły lub nawrotowy oraz mogą powodować zmiany w badaniu MRI [19].

W przypadku klinicznego podejrzenia stwardnienia rozsianego bądź stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w badaniu rezonansu magnetycznego należy uwzględnić [6], [19], [58]:

- zakażenia (wirusowe – HIV [ludzki wirus niedobory odporności], bakteryjne – kiła, borelioza);
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, migrenę, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół mózgowej autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią [CADASIL], choroby mitochondrialne);
- zwężenie kanału kręgowego lub zmiany zwyrodnieniowe kręgów szyjnych;
- nowotwory mózgu (glejak, oponiak);
- inne nowotwory (chłoniak);
- sarkoidozę;
- adrenoleukodystrofię, leukodystrofię metachromatyczną;
- zmiany istoty białej związane z wiekiem;
- niedobór witaminy B12;
- zespół Sjögrena;
- niezidentyfikowane jasne pola w obrazie rezonansu magnetycznego;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zespół antyfosfolipidowy.

Monitorowanie przebiegu choroby

Monitorowanie objawów choroby polega przede wszystkim na ocenie [2], [36]:

- aktywności rzutowej;
- stanu neurologicznego pacjenta (w przypadku programu lekowego B.29, w ramach którego pacjenci z SM leczeni są lekami modyfikującymi przebieg choroby ocena stanu neurologicznego pacjenta zalecana jest co 3 miesiące), w tym ocena niewydolności ruchowej chorego;
- progresji zmian w OUN w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (w przypadku programu lekowego B.29, w ramach którego pacjenci z SM leczeni są lekami modyfikującymi przebieg choroby MRI zalecane jest co 12 miesięcy).

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby skalą, jest rozszerzona skala niepełnosprawności [niesprawności] ruchowej (EDSS) [36].

Tabela 6. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego [36], [99].

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwo ma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

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

Tabela 7. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych [99].

Skala funkcjonalna (FS)	Punkcja objawów w skali funkcjonalnej
Funkcje układu piramidowego	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Minimalna niesprawność 3 - Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza 4 - Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia 5 - Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza 6 – Tetraplegia V – Brak danych
Funkcje mózdzku	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia, bez niesprawności 2 - Łagodna ataksja 3 - Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn 4 - Znaczna ataksja wszystkich kończyn 5 - Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji V - Brak danych X - Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w SF układu piramidowego)
Funkcje pnia mózgu	0 – Norma 1 - Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność 3 - Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 4 - Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 5 - Niezdolność do połykania lub mówienia V – Brak danych
Funkcje układu czucia	0 – Norma 1 - Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn 2 - Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn 3 - Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach 4 - Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach 5 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy 6 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy V – Brak danych
Funkcje jelit i pęcherza moczowego	0 – Norma 1 - Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu 2 - Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu 3 - Częste nietrzymanie moczu 4 - Konieczność stałego cewnikowania 5 - Utrata funkcji pęcherza moczowego 6 - Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego V – Brak danych
Funkcje wzrokowe (widzenie)	0 – Norma 1 - Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67) 2 - Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34) 3 - Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21) 4 - Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) 5 - W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33)

Skala funkcjonalna (FS)	Punktacja objawów w skali funkcjonalnej
	6 - Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) V – Brak danych
Funkcje umysłowe	0 – Norma 1 - Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS) 2 - Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 3 - Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 4 - Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 5 - Otepienie lub ciężka niesprawność umysłowa V – Brak danych
Inne funkcje	0 - Brak innych deficytów 1 - Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM V – Brak danych

Do monitorowania postępu choroby stosowana jest również skala MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) [37], która powstała na podstawie analizy danych z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz danych dla grupy placebo z badań klinicznych. Skala MSFC uwzględnia trzy obszary: funkcjonowanie kończyn dolnych, funkcjonowanie kończyn górnych, funkcje poznawcze.

Ponadto narzędziami wykorzystywanymi do monitorowania jakości życia chorych z SM są:

- Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozlanym (FAMS; ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*);
- Skala Wpływu Stwardnienia Rozlanego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29; ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*);
- Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS; ang. *Fatigue Severity Scale*);
- kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form 36-items Health Survey*).

2.3.4. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZLANYM

Biorąc pod uwagę dużą zmienność przebiegu stwardnienia rozlanego rokowanie jest bardzo trudne do określenia i bardzo często jest niepewne [6]. Czynniki prognostyczne dla RRMS są lepiej poznane niż w postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozlanego.

U osób, u których początkowe objawy choroby były przemijające i mało nasilone, a do momentu wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu obserwuje się najkorzystniejsze rokowanie. Z kolei w postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej rokowanie jest niekorzystne. W przypadku wystąpienia rzutu stwardnienia rozlanego poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby [6]. Ciężkość choroby jak i jej progresja różni się znacząco u różnych pacjentów[38].

Niekorzystne i korzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozlanym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Niekorzystne i korzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [6], [24].

Rodzaj czynnika rokowniczego	Niekorzystne czynniki rokownicze	Korzystne czynniki rokownicze
Płeć	Męska	Żeńska
Postać choroby i jej przebieg	"Wielogniskowy" zespół izolowany klinicznie	Zapalenie nerwu wzrokowego
	Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca	Mało nasilone i przemijające objawy początkowe
	Postać choroby przewlekłe postępująca	Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów
	Duża częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat	Długi czas do drugiego rzutu
Wiek w momencie zachorowania/rozpoznania	Po 40. roku życia	Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby
Wyniki MRI	Poważne zmiany widoczne w mózgu	Normalny obraz
Niepelnosprawność	Znaczna po 5 latach	Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach

MRI – rezonans magnetyczny.

Opóźnienie diagnozy i czas do rozpoczęcia terapii

Rokowanie i progresja niesprawności uzależnione są również od czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do diagnozy oraz wdrożenia odpowiedniej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wczesna właściwa diagnoza oraz szybkie rozpoczęcie terapii spowalniają postęp choroby [20], [39].

Oczekiwana długość życia

Wpływ stwardnienia rozsianego na zwiększoną śmiertelność nie jest jednoznaczny. W badaniu przeprowadzonym w Polsce w 1995 roku, porównano średnią długość życia populacji generalnej z długością życia chorych na stwardnienie rozsiane i stwierdzono, że chorzy żyli o 17 lat krócej [29]. Należy jednak podkreślić, że powyższe obserwacje przeprowadzone były w okresie przed wprowadzeniem leczenia interferonem. Inne doniesienie wskazuje na skrócenie naturalnego czasu przeżycia średnio o 6-7 lat, w wyniku następstwa objawów neurologicznych, ograniczonej aktywności i unieruchomienia [40]. Potwierdzeniem powyższych danych są wyniki trwającego 50 lat badania przeprowadzonego w Norwegii, które wykazało, że mediana przeżycia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wyniosła 43 lata od pierwszego wystąpienia objawów, natomiast w populacji ogólnej o zgodnej charakterystyce – 49 lat [41].

2.3.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Choroba w negatywny sposób wpływa na większość obszarów życia, co przyczynia się do znacznego pogorszenia jego jakości. Badania przeprowadzone w Europie i Stanach Zjednoczonych w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. *Short-Form 36*) wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym uzyskują istotnie niższą wartość oceny jakości życia w porównaniu z populacją ogólną [42].

Na ocenę jakości życia osób chorujących na SM w dużym stopniu wpływają między innymi: wiek, przebieg choroby, sprawność chorego i prowadzone leczenie. Ogólnie osoby starsze, z postępującą

postacią choroby, mniej sprawne fizycznie i nieleczone, znacznie gorzej oceniają swoją jakość życia niż osoby młodsze, poddawane terapii, z postacią RRMS i niższą punktacją w skali EDSS [43].

Postępująca niepełnosprawność może być przyczyną braku zainteresowania aktywnościami społecznymi, zmniejszonej zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz trudności w utrzymaniu zatrudnienia. Silny stres wynikający z przewlekłej choroby może objawiać się problemami w utrzymaniu relacji, co w ostateczności może doprowadzić do separacji lub rozwodu [44]. Co więcej, zaburzenia seksualne mogą również wpłynąć na związki, szczególnie, że stwardnienie rozlane często pojawia się wśród kobiet w wieku rozrodczym. Jakość życia pogarsza się wraz z progresją choroby, w wyniku pojawiania się kolejnych objawów, takich jak dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, objawy ze strony układu moczowego, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową [45].

Stwardnienie rozlane jest chorobą nieprzewidywalną i utrudniającą normalne funkcjonowanie, stąd też pacjenci oraz ich opiekunowie doświadczają również dyskomfortu psychicznego. Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych wśród osób z SM przez Fundację Urszuli Jaworskiej wskazują, że najtrudniejszy okres w życiu pacjenta to moment diagnozy. Główne reakcje to: brak akceptacji, załamanie, strach, bezsilność. Świadomość przebiegu choroby wpędza pacjenta oraz jego bliskich w poczucie strachu przed jej konsekwencjami i przyszłością. Brak odpowiedniego psychologicznego wsparcia może na stałe wywołać stan przygnębienia często prowadzący do depresji [46].

2.4. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE

Według szacunkowych danych przedstawionych w trzeciej edycji Atlasu Stwardnienia Rozsianego, uwzględniającego dane z 115 krajów, w 2020 roku na SM chorowało 2,8 mln osób, co odpowiada chorobowości na poziomie 35,9 w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. W porównaniu z 2013 rokiem, nastąpił 30% wzrost liczby przypadków ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym. Współczynnik zapadalności oszacowany na podstawie raportów z 75 krajów wyniósł 2,1 /100 000 osób /rok, co wskazuje, że średnio na świecie co 5 minut diagnozowany jest nowy przypadek analizowanego schorzenia. Pod względem częstości występowania SM obserwowane są wyraźne różnice w zależności od płci; kobiety są dwukrotnie bardziej narażone na SM niż mężczyźni i jest to zgodne z wynikami obu poprzednich edycji atlasu. **Choroba dotyczy głównie osoby młode, a średni wiek diagnozy wynosi 32 lata [47].**

Częstość występowania stwardnienia rozsianego uzależniona jest od regionu geograficznego; kontynentem z najwyższą chorobowością zarówno w roku 2013 (108,25/100 000 osób) jak i 2020 (142,81/100 000 osób) pozostaje Europa [47], natomiast w rejonie Zachodniego Pacyfiku współczynniki chorobowości są najniższe na świecie (3,64/100 000 w 2013 roku i 4,79/100 000 w 2020 roku) (Tabela 9) [47].

Tabela 9. Chorobowość stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców według regionu świata w 2013 i 2020 roku [47].

Region	Liczba krajów	Chorobowość w 2013 roku w przeliczeniu na 100 000 osób [95% CI]	Chorobowość w 2020 roku w przeliczeniu na 100 000 osób [95% CI]	Bezwzględny wzrost (%)
Świat	115	-	35,9 [35,84; 35,95]	30%**
Świat*	81	29,26 [29,21; 29,30]	43,95 [43,90; 44,01]	14,69 (50%)
Afryka	6	5,52 [5,41; 5,62]	8,76 [8,64; 8,89]	3,24 (59%)
Ameryki	15	62,89 [62,72; 63,05]	117,49 [117,27; 117,71]	54,6 (87%)
Wschodni region Morza Śródziemnego	14	23,91 [23,77; 24,04]	33,00 [32,85; 33,15]	9,09 (38%)
Europa	35	108,25 [108,01; 108,49]	142,81 [142,53; 143,08]	34,56 (32%)
Południowo-wschodnia Azja	4	5,44 [5,41; 5,48]	8,62 [8,58; 8,66]	3,18 (58%)
Rejon Zachodniego Pacyfiku	7	3,64 [3,61; 3,67]	4,79 [4,75; 4,82]	1,15 (32%)

* W analizie uwzględniono jedynie kraje, które przekazały dane do atlasu zarówno w 2013 i 2020 r; **szacunkowy wzrost; CI – ang. *confidence interval*; przedział ufności.

Podobne wnioski dotyczące wzrostu chorobowości SM przedstawiono w opracowaniu ang. *Global Burden of Disease* (GBD) [48], w którym dokonano przeglądu epidemiologii oraz obciążenia stwardnieniem rozsianym na świecie w latach 1990- 2016, przy czym występowały pewne różnice w wyodrębnieniu rejonów geograficznych w porównaniu z trzecią edycją Atlasu SM [47]. W 2016 roku odnotowano 2 221 188 przypadków stwardnienia rozsianego na całym świecie (chorobowość 30,1/100 000 mieszkańców),

co odpowiadało 10,4% wzrostowi rozpowszechnienia standaryzowanego względem wieku od 1990 roku. Najwyższą częstość występowania stwardnienia rozsianego standaryzowanego względem wieku w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców odnotowano w Ameryce Północnej o wysokich dochodach (164,6), Europie Zachodniej (127,0) i Australazji (91,1), a najniższą we wschodniej Afryce Subsaharyjskiej (3,3), środkowej Afryce Subsaharyjskiej (2,8) i Oceanii (2,0). Stwardnienie rozsiane było przyczyną 18932 zgonów i 1 151 478 lat życia skorygowanych o niepełnosprawność w 2016 roku [48].

Tabela 10. Zgony, chorobowość i lata życia skorygowane o niepełnosprawność w 2016 roku dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowane dla wybranych krajów europejskich na podstawie opracowania GBD [48].

Kraj	Liczba zgonów [95% CI]	Chorobowość – liczba chorych [95% CI]	Lata życia skorygowane o niepełnosprawność [95% CI]
Austria	97 [65; 113]	10 999 [9 896; 12 169]	5370 [4 281; 6 389]
Niemcy	1165 [884; 1410]	111 970 [100 711; 123 187]	57 865 [47 568; 69 286]
Włochy	398 [280; 475]	72 352 [64 659; 80 555]	29 059 [22 643; 35 453]
Szwecja	126 [83; 150]	20 304 [18 607; 21 890]	8138 [6 499; 9 791]
Polska	418 [330; 547]	36 049 [31 697; 42 604]	21 855 [17 916; 26 607]
Czechy	98 [78; 126]	7382 [6 596; 8 216]	4682 [3 837; 5 776]
Słowacja	39 [26; 48]	3372 [3 002; 3 790]	2052 [1 566; 2 486]
Rosja	754 [480; 1 259]	93 975 [83 041; 106 775]	51 657 [38 194; 71 187]
Francja	553 [378; 641]	65 467 [58 412; 72 742]	31 167 [24 904; 37 142]
Hiszpania	215 [166; 280]	43 867 [39 811; 48 085]	17 272 [13 654; 21 085]
Norwegia	88 [54; 108]	7518 [6 827; 8 250]	4224 [3 282; 5 046]
Wielka Brytania	1290 [922; 1 413]	106 454 [97 402; 115 773]	60 333 [49 758; 69 626]
Grecja	81 [56; 93]	7727 [6 861; 8 649]	4375 [3 265; 5 267]

GBD - ang. *Global Burden of Disease* (GBD); CI – ang. *confidence interval*; przedział ufności.

W poniższej tabeli przedstawiono rozpowszechnienie oraz zapadalność na stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2020 roku na podstawie Atlasu Stwardnienia Rozsianego [49].

Tabela 11. Zapadalność i chorobowość na stwardnienie rozsiane w wybranych krajach w 2020 roku na podstawie Atlasu SM [49].

Kraj	Chorobowość SM/ 100 000 osób	Zapadalność SM/ 100 000 osób
Austria	153	bd
Czechy	187	6,5
Francja	155	6,2
Niemcy	303	17,6
Grecja	124	5,7
Włochy	208	5,5
Polska	120	4,5
Hiszpania	120	4,2
Szwecja	218	8,7
Wielka Brytania	196	10
Argentyna	38	bd
Chiny	3	0,7

Kraj	Chorobowość SM/ 100 000 osób	Zapadalność SM/ 100 000 osób
Turcja	70	bd
Rosja	55	2
USA	288	7,9
Brazylia	19	bd

bd – brak danych.

Ogólna chorobowość SM w Europie na podstawie Atlasu w 2020 roku szacowana jest na 133/100 000 mieszkańców. Na tle innych krajów świata (nieeuropejskich), współczynniki zapadalności i chorobowości SM w Polsce są stosunkowo wysokie [49].

Najczęściej występującą postacią SM jest RRMS, niezależnie od regionu geograficznego. Dane z 2020 roku dla różnych regionów na świecie pochodzące z Atlasu SM [49] przedstawiają odsetki poszczególnych postaci stwardnienia rozsianego w momencie rozpoczęcia choroby.

Tabela 12. Odsetek pacjentów z poszczególnymi postaciami SM w momencie rozpoznania w poszczególnych regionach świata, na podstawie Atlasu SM [49].

Kraj	RRMS [%]	PPMS [%]	Brak danych [%]
Świat	85%	12%	3%
Afryka	72%	22%	6%
Ameryki	84%	11%	5%
Wschodnia część Morza Śródziemnego	81%	15%	4%
Europa	88%	8%	2%
Azja Południowo-wschodnia	86%	7%	7%
Zachodni Pacyfik	90%	10%	-

RRMS - rzutowo-remisyjna postać SM, PPMS - pierwotnie postępująca postać SM.

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE

Zapadalność i chorobowość na SM w Polsce

Dane dotyczące zapadalności i chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce różnią się w zależności od źródła. Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w poniższej tabeli można szacować, że w Polsce liczba chorych na stwardnienie rozsiane waha się między 43 000 [67], [68] a 46 000 chorych [49], co odpowiada szacunkowej chorobowości na poziomie 103,6 – 120/ 100 000 mieszkańców.

Dane z Raportu opublikowanego w 2021 roku, dotyczącego stwardnienia rozsianego w Polsce, wskazują, w zależności od zastosowanej metody szacowania danych (tj. do warunków niezbędnych do uznania osoby za chorą na stwardnienie rozsiane), że w roku 2016 chorobowość SM w Polsce wynosiła od 70,60 do 133,38/100 000 ludności, a zapadalność od 5 do 7,4/100 000 ludności [103]. Z kolei w publikacji Wnuk i wsp. 2021 [214], w zależności od zastosowanego algorytmu, standaryzowana względem wieku zapadalność na SM w 2019 roku w Polsce wynosiła od 6,2 do 11,6/100 000 ludności, natomiast chorobowość od 120,1 do 244,9/100 000 osób. Najwyższą zapadalność na SM odnotowano w województwie mazowieckim, a najniższą w zachodniopomorskim i warmińsko-mazurskim, natomiast

chorobowość była najwyższa w województwie podkarpackim, a najniższa w zachodniopomorskim i lubuskim [214].

Tabela 13. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce na podstawie różnych źródeł.

Źródło	Chorobowość SM	Zapadalność SM
Jacyna i wsp. 2018 [67] – retrospektywna analiza danych z NFZ	Rok 2008: 103,06/100 000 mieszkańców Rok 2016: 113,06/ 100 000 mieszkańców liczba pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych udzielanych przez NFZ w latach 2008-2016: 43 a 44 tysiące	bd
Brola i wsp. 2015 [64] – analiza danych z rejestru w woj. świętokrzyskim	Rok 2013: 109,1/100 000 mieszkańców	Lata 2011-2013: 4,1/100 000 mieszkańców
Brola i wsp. 2016 [65] analiza danych z rejestru w woj. świętokrzyskim	Lata 2010-2014: 115,7/100 000 mieszkańców	Lata 2010-2014: 4,2/100 000 mieszkańców
Kapica-Topczewska i wsp. 2018 [59] - analiza danych z województwa świętokrzyskiego i podlaskiego	Rok 2013: Woj. świętokrzyskie: 109,1/100 000 mieszkańców Woj. podlaskie: 108,7/100 000	bd
Kapica-Topczewska i wsp. 2020 [60]- dane z innych referencji	Ogółem: 110–115/100 000 mieszkańców Okolo 45 000 chorych w skali kraju	bd
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego [27] - szacunki	Okolo 45 000 chorych w skali kraju	1300 do 2100 nowych przypadków rocznie
AWA Gilenya [68] - dane z NFZ dla rozpoznania G.35	2016 rok: 43 198 chorych w skali kraju	-
ATLAS SM 2020 [49]	2020 rok: 120/100 000 ludności Okolo 46 000 w skali kraju	2020 rok: 4,5/100 000 mieszkańców
NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane, 2021 [103]	2016 rok: Metoda 1*: 133,38/100 000 ludności Metoda 2*: 115,30/100 000 ludności Metoda 3*: 110,39/100 000 ludności Metoda 4*: 70,60/100 000 ludności	2016 rok: Metoda 1*: 7,4/100 000 ludności Metoda 2*: 6,6/100 000 ludności Metoda 3*: 6,3/100 000 ludności Metoda 4*: 5/100 000 ludności
Wnik i wsp. 2021 [214] – dane z elektronicznego systemu NFZ, z lat 2009-2019	2019 rok (standaryzacja względem wieku): Algorytm 1 [^] : 131,2/100 000 mieszkańców Algorytm 2 [^] : 244,9/100 000 mieszkańców Algorytm 3 [^] : 120,1/100 000 mieszkańców	2019 rok (standaryzacja względem wieku): Algorytm 1 [^] : 6,6/ 100 000 mieszkańców Algorytm 2 [^] : 11,6/100 000 mieszkańców Algorytm 3 [^] : 6,2/100 000 mieszkańców

G.35 – kod stwardnienia rozsianego wg klasyfikacji ICD-10;

***Metoda 1** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w dowolnym rodzaju świadczeń; **Metoda 2** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja; **Metoda 3** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja w tym co najmniej jedno świadczenie w poradni lub na oddziale neurologicznym; **Metoda 4** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja w tym co najmniej jedno na oddziale neurologicznym; [^]Algorytm 1 – uwzględnia pacjentów z diagnozą G35, z co najmniej 1 wpisem w systemie z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, hospitalizacji lub rehabilitacji w analizowanym roku; algorytm 2 - uwzględnia pacjentów z diagnozą G35, z co najmniej 3 wpisami w systemie z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, hospitalizacji i/lub przepisania DMT w dowolnej kombinacji w ciągu analizowanego roku; algorytm 3 - uwzględnia pacjentów z diagnozą G35, z co najmniej 3 wpisami w systemie od 2009 r. z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, hospitalizacji i/lub podczas świadczenia rehabilitacyjnego w dowolnej kombinacji w okresie nie dłuższym niż 3 lata między pierwszym a ostatnim wpisem; co najmniej jeden wpis obowiązkowy w ambulatorium neurologicznym lub w trakcie hospitalizacji na oddziale neurologicznym lub z przepisania DMT w ramach programu finansowanego przez NFZ.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w latach 2012-2016 w Polsce żyło łącznie 82 185 pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) [68]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) [68].

Rok	Łączna liczba pacjentów ≥ 18 lat z rozpoznaniem G35
2012	43 538
2013	43 583
2014	43 551
2015	43 405
2016	43 198
Łącznie (2012-2016)	82 185

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia; szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia [6], [64], [14], [61]. Warto również zaznaczyć, że inne źródła wskazują na medianę oraz średni wiek zachorowania na stwardnienie rozsiane w przypadku mężczyzn odpowiednio: 23,5 i 30 lat, przy czym w przypadku kobiet wiek ten jest niższy o 5 lat [18]. W Polsce największą zarejestrowaną zapadalność w 2016 r. odnotowano w grupie wiekowej 26-35 lat, co stanowiło 28% wszystkich pacjentów zdiagnozowanych w tym roku [103]. Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozsiane jest drugą co do częstości przyczyną inwalidztwa neurologicznego w tej grupie wiekowej [13]. Do rzadkości należą przypadki stwardnienia rozsianego ujawniającego się po 70. roku życia [18].

W ciągu roku w Polsce rozpoznaje się rocznie szacunkowo 1,3-2,1 tys. nowych przypadków stwardnienia rozsianego [27].

Epidemiologia poszczególnych postaci SM

Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest forma rzutowo-remisyjna (RRMS). W zależności od źródła, w populacji polskiej odsetek pacjentów z postacią RRMS wynosi od 64 do 71%, z SPMS (postać wtórnie-postępująca) od 15 do 24,4%, z PPMS (postać pierwotnie-postępująca) od 5 do 18%, a z PRMS (postać postępująco-nawracająca) 2,9% [62]-[66].

Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ujawnia się średnio między 25. a 29. rokiem życia i może przekształcić się we wtórnie-postępującą średnio w wieku 40–44 lat. Postać pierwotnie-postępująca ma swój początek zazwyczaj w wieku około 35–39 lat [18].

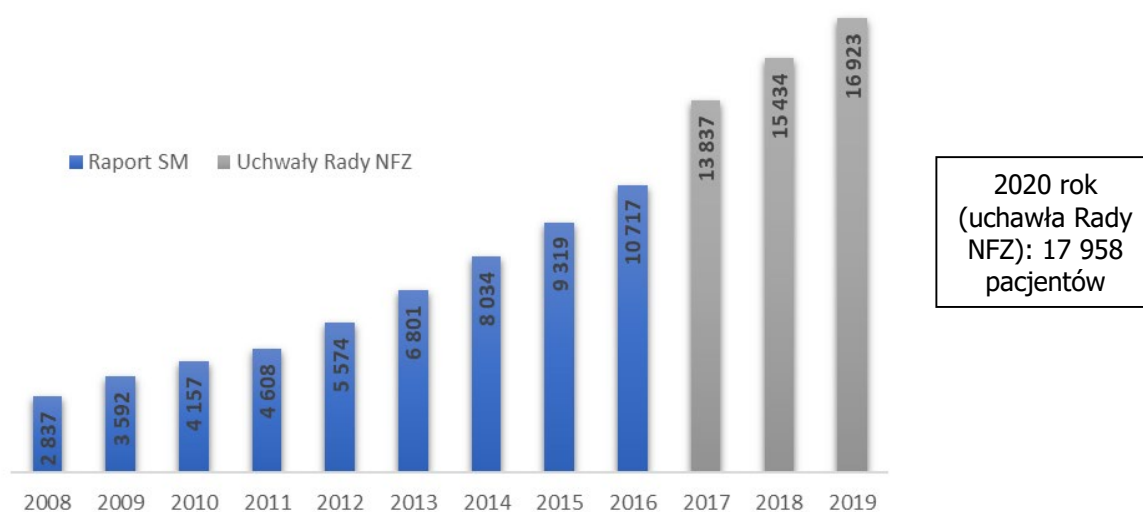
Tabela 15. Procentowy udział poszczególnych postaci SM w Polsce [62], [63], [64], [65], [66].

Źródło	Lata zbierania danych	RRMS (%)	SPMS (%)	PPMS [%]	PRMS [%]
Mitosek-Szewczyk i wsp. 2014 [63], 21 ośrodków	2008-2009	74,2%	17,2%	8,6%	bd
Brola i wsp. 2015 [64], rejestr SM-LEKARZ woj. świętokrzyskie	2013	68,5%	22,5%	6,4%	2,9%
Brola i wsp. 2015 [64], rejestr SM-PACJENT	2013	71%	23%	5%	bd
Brola i wsp. 2017 [66], rejestr SM (7 województw)	2016	66,2%	24,2%	9,6%	bd
Kobełt i wsp. 2017 [62], badanie przekrojowe	2016	64%	15%	18%	bd
Brola i wsp. 2016 [65], woj. świętokrzyskie	2010-2014	68,2%	21,7%	10,1%	bd

Pacjenci z SM korzystający ze świadczeń medycznych w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying therapy, DMT)

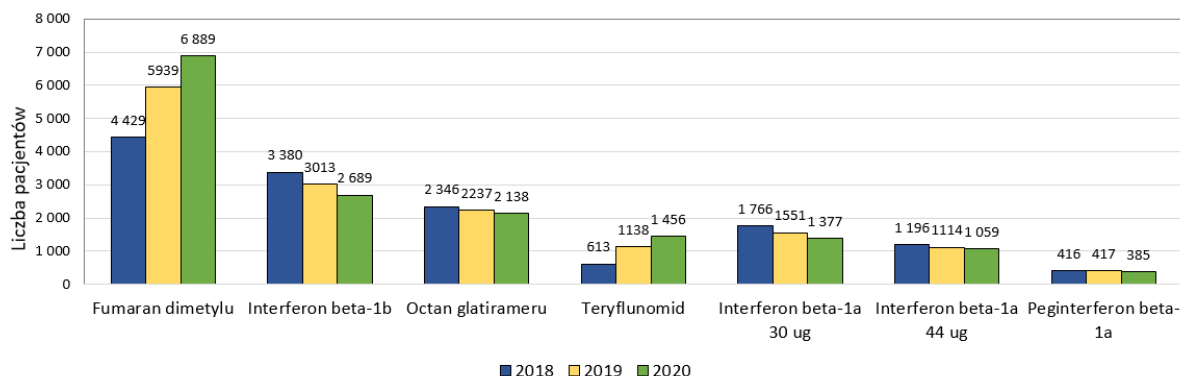
W latach 2010 – 2016 liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym korzystających ze świadczeń medycznych udzielanych przez NFZ była stosunkowo stała i wynosiła 43 - 44 tysiące [67].

Liczebność całkowita populacji pacjentów poddanych terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2008 – 2020 (dane z raportu SM [69] oraz uchwał Rady NFZ [71], [72], [73], [100]) została przedstawiona poniżej.



Rysunek 2. Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 dla SM [69], [71], [72], [73], [100]. Dane z Uchwał Rady NFZ obarczone błędem (np. pacjent stosujący dwa leki w roku uwzględniany jest podwójnie).

Liczba pacjentów leczonych danym lekiem
w latach 2018-2020 w ramach programu lekowego B.29



Rysunek 3. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy byli leczeni poszczególnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w latach 2018-2020, w ramach programu lekowego B.29 (w zestawieniu nie uwzględniono alametuzumabu, ponieważ aktualnie jest refundowany w ramach programu lekowego B.46) [71], [73], [100].

Wzrost wykorzystania leków w ww. programach w latach 2012–2020 wynikał przede wszystkim ze zmiany zakresu realizacji tych programów (objęcie refundacją nowych leków, rozszerzenia kryteriów włączenia oraz zniesienia ograniczeń czasowych stosowania większości leków w tych programach). Lekami najczęściej stosowanymi w programach były: fumaran dimetylu, interferony beta oraz octan glatirameru (Rysunek 3) [100].

Wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania [60] uwzględniającego pacjentów z RRMS leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby na podstawie danych z NFZ oraz Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) z lat 2014-2018 wskazują, że:

- średni wiek w momencie rozpoczęcia stosowania DMT wynosił 36,6 lat w pierwszej linii i 35,1 lat w drugiej linii leczenia;
- mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania SM wynosiła 7,4 miesiąca, a od rozpoznania do leczenia - 18,48 miesiąca;
- łącznie 43,4% pacjentów z SM rozpoczęło DMT w ciągu 12 miesięcy od diagnozy;
- około 10% pacjentów zaprzestało stosowania DMT;
- około jedna trzecia wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest leczona w ramach obu linii programów terapeutycznych;
- wybór leczenia pierwszego rzutu zależy od regionu kraju.

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia ofatumumabem (Kesimpta®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.4.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Stwardnienie rozsiane, jako choroba nieuleczalna stanowi złożony problem zdrowotny, generujący wysokie obciążenie ekonomiczne i społeczne. Z uwagi na to, że choroba rozwija się u młodych dorosłych, generuje koszty przez całe życie pacjenta [93]. Zapotrzebowanie na świadczenia medyczne a tym samym koszty są zróżnicowane i zależą między innymi od:

- przebiegu choroby,
- występujących objawów i ich nasilenia.

Początkowo koszty dotyczą głównie diagnozowania i leczenia, natomiast w późniejszym okresie dominują koszty pośrednie, związane z opieką socjalną, rehabilitacją i utratą lub rezygnacją z pracy [69].

W ankietowym badaniu TRIBUNE przeprowadzonym w 5 krajach europejskich tj. Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii oszacowano roczne koszty leczenia stwardnienia rozsianego na pacjenta, w zależności od typu stwardnienia rozsianego oraz stopnia niepełnosprawności. Najwyższe koszty całkowite zaobserwowano u pacjentów z wtórnie-postępującą postacią stwardnienia rozsianego, którzy charakteryzują się wyższym stopniem niepełnosprawności niż pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Dodatkowym czynnikiem powodującym wzrost kosztów były rzuty choroby. Różnica w rocznym koszcie w przeliczeniu na pacjenta, w przypadku chorych z RRMS i wynikiem w skali EDSS ≤ 5 , którzy doświadczyli przynajmniej jednego nawrotu w ciągu ostatnich 12 miesięcy i tych, którzy nie doświadczyli rzutu wynosiła od 3321 do 9430 EUR [93], [94].

W ankietowym badaniu przekrojowym przeprowadzonym w 16 krajach europejskich (w tym w Polsce) [62] oszacowano, że średnie koszty SM wyniosły 22 800 € parytetu siły nabywczej (PPP) w przypadku łagodnego przebiegu SM, 37 100 € PPP w przypadku umiarkowanego nasilenia i 57 500 € PPP w przypadku SM o ciężkim nasileniu; a opieka zdrowotna stanowiła odpowiednio 68%, 47% i 26% tych kosztów.

Stwardnienie rozsiane generuje wysokie koszty zarówno bezpośrednie jak i pośrednie, również w Polsce. W raporcie opracowanym w 2018 roku przez ekspertów Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie [69] oszacowano, że w Polsce:

- na terapię pacjentów ze stwardnieniem rozsianym NFZ wydatkował w 2016 r. 400 mln zł; a średnie wydatki na pacjenta wynosiły 9,2 tysięcy zł (w porównaniu z 3,5 tysięcy zł w 2008 r.);
- NFZ finansował terapię w 2016 roku w ramach programów lekowych dla 10 717 pacjentów, czyli ok. 43% chorych na SM;

- w 2008 roku NFZ wydatkował na programy lekowe w SM około 74 mln zł, a w 2016 roku około 312 mln zł; średnia wartość terapii jednego pacjenta wyniosła około 28,7 tysięcy zł;
- wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosły od około 256 mln zł w 2012 r. do około 296 mln zł w 2015 roku; dominującą pozycję stanowiły wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, które w 2015 roku pobierało 19,3 tysięcy osób (łączna kwota około 267 mln zł); przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w skali 2015 roku wyniosła około 14 tysięcy zł;
- liczba dni absencji chorobowej z tytułu SM wyniosła 250 tysięcy dni w 2016 roku;
- w zależności od przyjętej metody szacowania kapitału ludzkiego, chorzy na SM generowali koszty pośrednie na poziomie:
 - od 181,88 mln zł do 494,54 mln zł w 2012 roku;
 - 188,25-508,83 mln zł w 2013 roku;
 - 186,63-493,18 mln zł w 2014 roku;
 - 199,26-516,71 mln zł w 2015 roku [69].

W latach 2015-2016 w 16 krajach europejskich, w tym Polsce, przeprowadzono retrospektywne, przekrojowe badanie ankietowe, którego celem było oszacowania obciążenia stwardnieniem rozsianym w tym w zakresie kosztów, zdolności do pracy, jakości życia oraz nasilenia objawów choroby. W Polsce w badaniu wzięło udział 411 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, głównie osoby młode spośród których 94% była w wieku przedemerytalnym (mediana wieku 40 lat). Pomimo, że 59% ankietowanych pracowało, to żaden z nich nie pracował na pełen etat; 32,3% pacjentów nie pracowało w ogóle z powodu choroby, a 25,3% otrzymywało rentę inwalidzką. Aż 74% osób niepracujących wskazało, że powodem niepodjęcia pracy było stwardnienie rozsiane. Spośród osób z ciężką postacią choroby zaledwie 17% pracowało, a aż 76,6% przebywało na rencie, co świadczy o tym, że większe nasilenie objawów choroby ogranicza możliwość wykonywania pracy zarobkowej. Dominującą postacią stwardnienia rozsianego było RRMS, zdiagnozowane u 63,7% chorych [74].

Większość zatrudnionych pacjentów uważała, że stwardnienie rozsiane wpłynęło na ich produktywność w pracy (85%), a tylko 8% wskazało, że nie mają problemów. Za najbardziej uciążliwe 84% pacjentów uznano zmęczenie, 42% następnie obniżony nastrój, 38% trudności w myśleniu, 36% ból i 13% mobilność. Zgodnie z oczekiwaniami, trudności wzrastały wraz z postępem i nasileniem choroby. Problem z samoopieką dotyczył tylko pacjentów z ciężkim SM, podczas gdy ból/dyskomfort i lęk/depresja występowały już na wczesnych etapach choroby [74].

Spośród pacjentów stosujących leki I linii (pierwszej generacji) modyfikujące przebieg choroby 31,3% stosowało interferon beta-1b, 33,5% interferony beta-1a, 15,6% octan glatirameru, 2,7% mitoksantron a 1,3% azatioprynę, natomiast w przypadku leków II linii (drugiej generacji) 4,9% chorych stosowało natalizumab; 12,9% fingolimod a 0,4% teryflunomid [74].

Stosunkowo duża liczba chorych tj. 21% wymagała hospitalizacji najczęściej na oddziale neurologicznym, przez średnio 6,5 dnia, natomiast 12,5% pacjentów korzystała z centrów rehabilitacji. Leki na stwardnienie rozsiane lub objawy związane ze stwardnieniem rozsianym stosowało 93% pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca; objawowe leki na receptę (z wyłączeniem kortykosteroidów) stosowało 32%, najczęściej były to preparaty na spastyczność lub ból (21,7%) i depresja (11,9%). Leki bez recepty (OTC) kupiło 77% pacjentów. Inwestycje w sprzęt i urządzenia wspomagające mobilność zostały dokonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy dla lub przez 123 pacjentów (29,9%) i obejmowały najczęściej zakup chodzików i dostosowanie samochodu lub domu do potrzeb chorego [74].

Średnie całkowite roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta z łagodnym stwardnieniem rozsianym zostały oszacowane na 48 700 PLN, z umiarkowanym SM 59 200 PLN, a przypadku ciężkiej postaci SM były one najwyższe i wynosiły 81 600 PLN. Średni koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na średnio 3 900 PLN. W przypadku pacjentów z wynikiem w skali EDSS >6 pkt., 53% chorych wymagało pomocy rodziny przez średnio 14,1 dni w miesiącu i 5,1 godziny dziennie [74].

Średnie koszty bezpośrednie i pośrednie w ujęciu rocznym, w przeliczeniu na pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Średnie całkowite roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta, w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (dane z 2015 roku) [74].

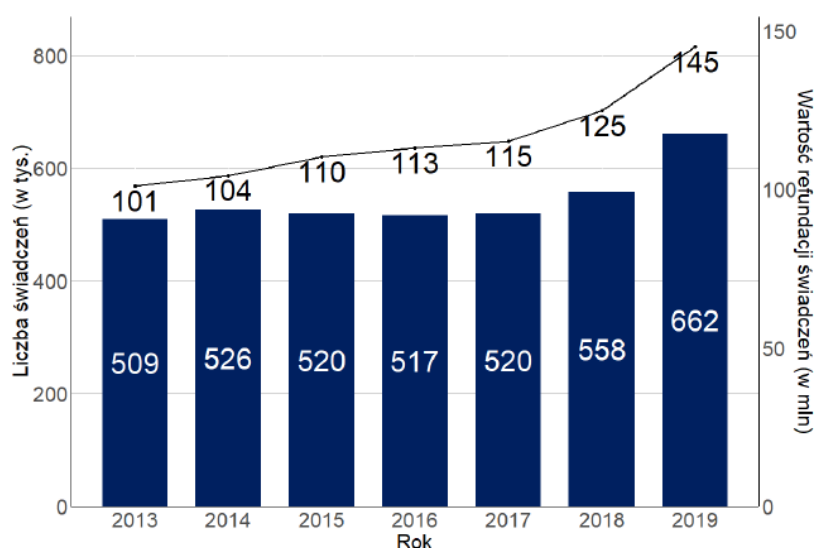
Kategoria kosztu	Łagodne SM (EDSS 0-3) Średnia (SD) [PLN]	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5) Średnia (SD) [PLN]	Ciężkie SM (EDSS 7-9) Średnia (SD) [PLN]
Koszty całkowite	48 700 (30 500)	59 200 (36 800)	81 600 (41 500)
Koszty opieki zdrowotnej	40 049 (24 377)	27 767 (28 303)	14 661 (20 303)
Opieka szpitalna	1817 (5228)	4494 (8092)	4335 (9338)
Dzienne koszty	1716 (3552)	1689 (6398)	683 (2552)
Konsultacje	867 (1660)	1018 (1549)	996 (1730)
Testy	1267 (1670)	710 (1402)	361 (382)
Leki	1652 (3591)	4046 (8141)	2447 (4477)
Leki modyfikujące przebieg choroby	32 729 (22 964)	15 810 (24 098)	5 839 (17 172)
Pomoc i koszty opieki nieformalnej	2592 (6799)	7898 (11 129)	25 905 (23 247)
Opieka społeczna	211 (1870)	558 (2036)	3450 (12 967)
Inwestycje	365 (1610)	1401 (3202)	2978 (4612)
Nieformalna opieka	2017 (6070)	5939 (9221)	19 477 (17 187)
Całkowite koszty bezpośrednie	42 641 (25 413)	35 664 (29 548)	40 566 (31 511)
Krótkoterminowa absencja w pracy	1258 (4251)	498 (2229)	0 (0)
Długoterminowa absencja w pracy, niezdolność do pracy lub wcześniejsza emerytura	4792 (15 348)	23 061 (27 892)	41 064 (26 098)
Całkowite koszty pośrednie	6050 (15 541)	23 559 (27 565)	41 064 (26 098)

EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej; PLN – polski nowy złoty; SD – odchylenie standardowe.

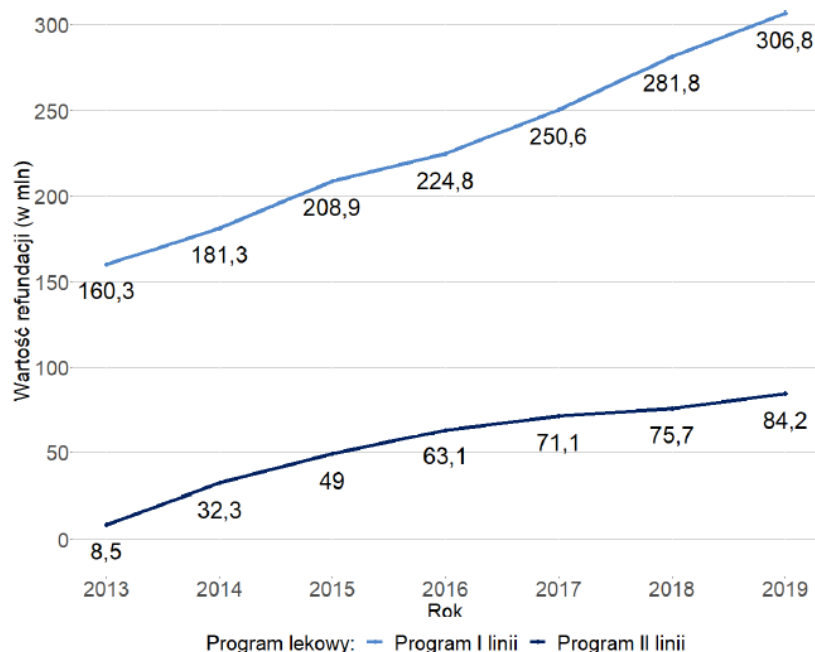
W opracowaniu NFZ z 2021 roku [103], analizowano koszty refundacji świadczeń dla osób z rozpoznaniem SM, w latach 2013-2019 w Polsce. W 2019 roku udzielono 661,8 tysięcy świadczeń w analizowanej populacji pacjentów (średnio 15 świadczeń w przeliczeniu na pacjenta), co stanowiło

przyrost udzielonych świadczeń o 18,7% w stosunku do roku 2018. Wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu stwardnienia rozsianego (z wyłączeniem leków refundowanych w ramach programów lekowych) w 2019 roku wynosiła 145 mln zł i była o 20 mln zł (16%) wyższa niż w 2018 roku (Rysunek 4).

Łączna wartość refundacji substancji czynnych stosowanych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego w 2019 r. wynosiła 391 mln zł. Na przestrzeni lat 2013–2019 obserwowano stały wzrost wartości refundacji substancji w ramach programów lekowych (B.29 i B.46) stwardnienia rozsianego (Rysunek 5) [103]. Wśród substancji czynnych w programie lekowym B.29 największą wartość refundacji przeznaczono na fumaran dimetylu (121 mln zł), natomiast w programie lekowym B.46 największą wartość refundacji przeznaczono na fingolimod (55 mln zł) [103].



Rysunek 4. Liczba świadczeń (w tysiącach – słupki) oraz wartość refundacji świadczeń (w mln zł – linia ciągła) dla pacjentów z rozpoznaniem G35 - stwardnienie rozsiane w latach 2013–2019 w Polsce, z wyłączeniem substancji czynnych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego – dane z opracowania „NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane” [103].



Rysunek 5. Wartość refundacji (w mln zł) substancji czynnych refundowanych w programach lekowych stwardnienia rozsianego B.29 i B.46 w Polsce, w latach 2013–2019– dane z opracowania „NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane” [103].

Dane z najnowszego Raportu „Optymalizacja opieki nad pacjentami z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (SPMS) w Polsce” opracowanego w 2020 roku wskazują, że inwestycja w leczenie stwardnienia rozsianego jest opłacalna. Nowoczesne terapie skutecznie spowalniają rozwój choroby, pozwalają utrzymać samodzielność, wydłużają aktywność zawodową, poprawiają jakość życia pacjentów i ich bliskich, a także zmniejszają koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych (NFZ, ZUS) oraz pomocy społecznej. Inwestycje pozwalające na rozszerzenie dostępu do nowoczesnych terapii jak również poprawa organizacji systemu opieki zdrowotnej w Polsce przyniosły zahamowanie postępu niepełnosprawności oraz zwiększenie aktywności społecznej oraz produktywności w przypadku około 16 tysięcy pacjentów aktualnie leczonych w programach lekowych B.29 i B.46.

Do 2016 roku w bazie ZUS notowano konsekwentne zmniejszanie liczby dni absencji chorobowej z powodu stwardnienia rozsianego:

- w 2016 roku odnotowano 250 tysięcy dni absencji chorobowej (o 8 tysięcy mniej w porównaniu z 2015 rokiem);
- w 2017 roku: 243 tysięcy dni (o 7 tysięcy dni mniej w porównaniu z 2016 rokiem);
- w 2018 roku: 233 tysięcy dni (o 10 tysięcy dni mniej w porównaniu z 2017 rokiem);
- w 2019 roku: 226 tysięcy dni (o 7 tysięcy dni mniej w porównaniu z 2018 rokiem).

Porównując dane z roku 2019 (226 tysięcy dni) do 2015 roku (258 tysięcy dni) odnotowano obniżenie liczby dni absencji chorobowej z powodu stwardnienia rozsianego o 12% (w sumie stwierdzono mniej o 32 tysięcy dni absencji) [70].

Powyższe dane wskazują, że wdrożenie nowoczesnych terapii i poprawa organizacji opieki nad pacjentami z SM może obniżyć koszty ponoszone na leczenie i opiekę nad chorymi, poprzez zahamowanie postępu niepełnosprawności.

2.5. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

2.5.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną i obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Głównym celem terapii jest zatem zahamowanie klinicznej aktywności, łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia. Aktywność SM ocenia się na podstawie rocznego wskaźnika rzutów, progresji odnotowanej w badaniu MRI (liczba nowych ognisk, ich objętość i rozmieszczenie, atrofia mózgu) oraz postępu niepełnosprawności ruchowej [7], [83].

Terapia SM, w tym RRMS obejmuje kilka głównych kierunków działania, które stosowane są najczęściej wspólnie, a położenie nacisku na któryś z nich zależy od obrazu klinicznego choroby:

- leczenie objawowe – polega na łagodzeniu objawów choroby tj.: redukcji bólu, poprawie zaburzeń czynności fizjologicznych i seksualnych, redukcji spastyczności oraz zaburzeń psychicznych;
- leczenie rzutu choroby – polega na minimalizowaniu następstw rzutu;
- leczenie modyfikujące przebieg choroby – polega na zmniejszeniu częstości rzutów i wydłużeniu czasu remisji, co przekłada się na spowolnienie postępu niepełnosprawności [6], [83].

Leczenie objawowe

Chorzy na SM często wymagają leczenia wielospecjalistycznego, uwzględniającego farmakoterapię, fizykoterapię i psychoterapię. Celem leczenia objawowego jest głównie całkowite wycofanie lub przynajmniej redukcja nasilenia objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby. Leczenie objawowe dostosowywane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości w odniesieniu do spastyczności, bólu, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń oddawania moczu, zaparć oraz zaburzeń czynności seksualnych [6], [7]:

- leczenie spastyczności - ma na celu poprawę sprawności ruchowej, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zapobieganie powstawaniu przykurczów i zaniku mięśni, ułatwienie pielęgnacji chorego

oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni (w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem mięśni leczenie spastyczności nie jest wskazane, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może utrudniać poruszanie się), leczenie farmakologiczne obejmuje działanie ośrodkowe, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne. Zaleca się stosowanie następujących leków:

- baklofenu będącego agonistą receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego;
- tyzanidyny – agonisty receptorów α_2 -adrenergicznych;
- benzodiazepin – diazepamu, klonazepamu;
- toksyny botulinowej (podawanej miejscowo);
- kannabioidów.

W leczeniu inwazyjnym zaawansowanej spastyczności stosuje się: baklofen lub fenol podawane dokanałowo, przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego, fenolową lub alkoholową blokadę nerwów obwodowych;

- leczenie osłabienia, zmęczenia mięśni – u pacjentów, u których osłabienie jest wynikiem beczynności ruchowej, poprawę może przynieść fizjoterapia. W terapii farmakologicznej można podjąć próbę zastosowania doustnej famprydy, która poprawia przewodzenie potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny; w przypadku zespołu przewlekłego zmęczenia należy rozważyć leczenie amantadyną lub modafinilem;
- leczenie przewlekłego bólu – obejmuje podanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, gabapentyny), leków przeciwdepresyjnych (imipraminy) oraz leków zwiotczających mięśnie (baklofenu);
- leczenie zaburzeń psychiatrycznych zależne jest od rodzaju występujących zaburzeń – wskazana jest wizyta u psychiatry; w przypadku zaburzeń depresyjnych najczęściej stosuje się:
 - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny;
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne;
 - inhibitory monoaminooksydazy;
- leczenie zaburzeń oddawania moczu – celem leczenia zaburzeń oddawania moczu jest zapobieganie nawracającym zakażeniom. W początkowym okresie może ograniczyć się do zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów i regularnego oddawania moczu, przy czym w późniejszym etapie konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego (leczenie cholinolityczne, toksyna botulinowa, leki cholinomimetyczne, leki alfa-adrenolityczne);
- leczenie zaburzeń czynności seksualnych:
 - dyspareunia u kobiet - miejscowe stosowanie maści zawierających estrogeny lub lubrykanty;
 - zaburzenia wzwodu - wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5, apomorfina lub johimbina.

Jednocześnie z prowadzoną steroidoterapią a także po jej zakończeniu istotne jest podjęcie rehabilitacji dostosowanej do potrzeb i możliwości chorego. Prawidłowo prowadzona rehabilitacja pozwala na redukcję niekorzystnych efektów choroby (w tym osłabienia mięśniowego), poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, co przekłada się na lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i wydłużenie utrzymania przez pacjenta sprawności [6], [33], [7].

Leczenie rzutu choroby

Leczenie rzutu stwardnienia rozsianego polega głównie na stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS), których mechanizm działania polega na ograniczeniu procesu zapalnego, w tym zmniejszeniu uwalniania cytokin prozapalnych, ograniczeniu wewnątrzpłynowej syntezy IgG oraz stabilizacji przepuszczalności bariery krew–mózg. Terapia glikokortykosteroidami w czasie rzutu powoduje szybsze ustępowanie objawów neurologicznych, jednakże brakuje dowodów wskazujących na wpływ steroidów na naturalny przebieg choroby. W zależności od ciężkości rzutu, glikokortykosteroidy można stosować w postaci dożylniej w ciężkich rzutach lub doustnej w rzutach łagodnych [7], analiza przeprowadzona przez *Cochrane* wykazała jednakże, że preparaty GKS podane drogą doustną i dożylną charakteryzują się podobną skutecznością [82]. W związku z brakiem konsensusu dotyczącego wyboru preparatu, drogi podania i czasu trwania kuracji stosuje się różne schematy leczenia, przy czym do najczęściej stosowanych GKS należą [7], [82]:

- metyloprednizolon – który stosuje się dożylnie w jednej porannej dawce wynoszącej 500–1000 mg przez 3–5 dni, we wlewie trwającym 30–60 minut. W przypadku braku poprawy leczenie można wydłużyć maksymalnie do 10 dni, a jeśli objawy nadal się utrzymują, to po przerwie trwającej 2 tygodnie lek ten można podawać w dawce 2000 mg/dobę przez 5 dni;
- prednizon – który stosuje się doustnie; rekomendowana dawka to 60 mg/dobę przez 10 dni, a następnie stopniowo dokonuje się zmniejszania dawki o 10 mg co 3 dni.

Decyzja o zastosowaniu GKS zawsze powinna zostać dokładnie rozważona i klinicznie uzasadniona. Nie zaleca się podawania GKS w sposób przewlekły bądź regularny. Zazwyczaj przyjmuje się, że jeżeli w ciągu roku występuje więcej niż jeden rzut, wskazuje to na konieczność rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby lub zmiany dotychczas stosowanej terapii [82].

Alternatywę w leczeniu rzutów stanowi plazmafereza czy podanie immunoglobulin, jednakże te opcje terapeutyczne ograniczone są do specyficznych sytuacji klinicznych. Plazmaferezę (zwykle 5 cykli) można rozważyć w przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po zastosowaniu GKS. Decyzję o zwiększeniu liczby zabiegów należy podejmować indywidualnie, a do potencjalnych działań niepożądanych związanych z plazmaferezą należą przeciążenia objętościowe, objawy tężyczki oraz reakcje alergiczne na albuminy. Z kolei terapię immunoglobulinami w czasie rzutu można rozważyć w przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża) [7].

Leczenie modyfikujące przebieg choroby – leczenie postaci rzutowo-remisyjnej

Celem leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT) jest zmiana naturalnego przebiegu SM, poprzez zahamowanie aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej oraz poprawę jakości życia. Prawidłowo dobrana terapia pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów oraz złagodzenie intensywności rzutów, a tym samym na zahamowanie postępu niepełnosprawności pacjentów. U osób z pewnym rozpoznaniem RRMS terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby, tj. lekami immunomodulującymi i immunosupresyjnymi, należy włączyć jak najwcześniej, aby uzyskać jak największy efekt terapeutyczny. **Leczenie rozpoczyna się u pacjentów z aktywną postacią choroby, tzn. u których w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił rzut choroby lub nowa zmiana wzmacniająca się po podaniu środka kontrastowego albo istotny wzrost zmian w sekwencji T2 [7], [83].** U nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 rzuty powodujące niesprawność i co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego w obrazach MR lub znamieny wzrost liczby zmian w sekwencji T2, rozpoznaje się agresywną postać SM (ang. *rapidly evolving severe multiple sclerosis*; RES). Wysoka aktywność choroby mimo leczenia (ang. *high disease activity despite therapy*; HAD) definiowana jest jako brak odpowiedzi klinicznej na pełny, przynajmniej roczny cykl leczenia co najmniej 1. produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby [7], [83].

Wybór metod terapii stwardnienia rozsianego, a w szczególności RRMS jest coraz większy, stąd też podczas doboru leków należy kierować się znajomością mechanizmów ich działania, profilem bezpieczeństwa oraz preferencjami pacjenta [7], [76].

Aktualnie w Europie [85] i/lub USA [86], w terapii rzutowych postaci stwardnienia rozsianego zarejestrowanych jest kilkanaście leków (substancji czynnych) modyfikujących przebieg choroby, w tym: alemtuzumab, kładrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, natalizumab, okrelizumab, ozanimod, peginterferon beta-1a, siponimod, teryflunomid, ofatumumab, mitoksantron. **Najnowszym zarejestrowanym lekiem w rzutowych postaciach SM jest ofatumumab [1].**

Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki modyfikujące przebieg choroby zostały podzielone na leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii [80], [83]. W leczeniu modyfikującym przebieg choroby wyróżnia się 2 podstawowe schematy:

- eskalacyjny – polegający na rozpoczęciu terapii od leku pierwszej linii o niższej skuteczności, ale korzystnym profilu bezpieczeństwa. W razie niewystarczającej odpowiedzi na leczenie przechodzi się do leków o silniejszym działaniu; skuteczność terapii ocenia się po 12 miesiącach;

- indukcyjny – polegający na rozpoczęciu leczenia od silnego leku, który ma wcześniej i radykalnie zahamować postęp choroby, a dopiero później wprowadza się leczenie podtrzymujące lub w razie potrzeby podaje ponowną dawkę leku o długim okresie aktywności [83].

Do grupy leków pierwszej linii zalicza się leki immunomodulujące o umiarkowanej skuteczności, takie jak:

- interferony: beta-1a lub beta-1b;
- peginterferon beta-1a;
- octan glatirameru;
- teryflunomid;
- fumaran dimetylu.

Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby a terapia powinna być kontynuowana dopóki jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy. U chorych, u których występuje jedynie częściowa nieskuteczność terapii (np. jedynie aktywność radiologiczna) mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii [6].

Utrzymująca się aktywność kliniczna i radiologiczna, pomimo roku stosowania leków pierwszej linii świadczy o braku odpowiedzi na leczenie i w takiej sytuacji zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Decyzja o rozpoczęciu stosowania nowego leku powinna uwzględniać potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz profil bezpieczeństwa.

W ramach leczenia II linii rekomendowane jest stosowanie o wysokiej skuteczności:

- natalizumabu;
- fingolimodu;
- alemtuzumabu;
- okrelizumabu;
- kladrybiny.

Leki te zmniejszają częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka specyficznych dla danego leku działań niepożądanych. **Natalizumab, fingolimod, kladrybinę i alemtuzumab zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku tj. w agresywnej, szybko rozwijającej się postaci stwardnienia rozsianego** [2], [7], [83].

Dawkowanie leków modyfikujących przebieg choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Dawkowanie aktualnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii stwardnienia rozsianego stosowanych w Polsce [83].

Lek	Dawka/droga podania	Mechanizm działania	Wskazania
Interferon beta-1a Interferon beta-1b Peginterferon beta-1a	Zależnie od preparatu: 30 µg 1xtydzień, domięśniowo 44 µg 3x tydzień, podskórnie 250 µg co 2 dni podskórnie 125 µg co dwa tygodnie, podskórnie	Aktywuje reakcje przeciwzapalne Th2, obniża stężenie cytokin prozapalnych, wzmacnia funkcje limfocytów Treg	RRMS, CIS, SPMS – jeśli jest dodatkowa aktywność rzutowa lub aktywne zmiany w MRI (interferony)
Octan glatirameru	20 mg/24 godz. podskórnie 40 mg 3x tydzień, podskórnie	Blokuje prezentację antygenów mieliny limfocytom T	RRMS, CIS
Natalizumab	300 mg co 4 tygodnie, dożylnie	Przeciwciało monoklonalne przeciwko integrynie α4, hamuje migrację limfocytów z krwi do ośrodkowego układu nerwowego	RRMS – lek I linii przy bardzo aktywnym przebiegu choroby, lek II linii w przypadku nieskuteczności leków I linii
Fingolimod	0,5 mg/24 godz. doustnie	Modulator receptora sfingozyno-1-fosforanu, zatrzymuje limfocyty w węzłach chłonnych	RRMS - lek I linii przy bardzo aktywnym przebiegu choroby, lek II linii w przypadku nieskuteczności leków I linii
Fumaran dimetylu	240 mg 2x/24 godz. doustnie	Redukuje stres oksydacyjny	RRMS
Teryflunomid	14 mg/24 godz, doustnie	Lek immunosupresyjny, hamuje syntezę pirymidyny, ogranicza proliferację limfocytów	RRMS
Alemtuzumab	12 mg dożylnie przez 5 dni, po 12 miesiącach 12 mg dożylnie przez 3 dni	Przeciwciało monoklonalne przeciwko CD52, długotrwała deplecja limfocytów B i T	RRMS – postać aktywna
Okrelizumab	Pierwsze 2 wlewy dożylnie po 300 mg co 2 tygodnie, następnie wlewy dożylnie po 600 mg co 6 miesięcy	Przeciwciało monoklonalne przeciwko CD20, deplecja limfocytów B	RRMS, PPMS
Kladrybina	3,5 mg/kg masy ciała w 2 cyklach przez 2 lata doustnie	Lek immunosupresyjny, nukleozydowy analog deoksyadenozyny, zaburza syntezę i naprawę DNA, indukuje apoptozę limfocytów	RRMS – postać aktywna
Mitoksantron	12 mg/m ² dożylnie co 3 miesiące do całkowitej dawki życiowej 140 mg/m ² (obecnie zaleca się niższą dawkę życiową)	Lek immunosupresyjny, pochodna antracenodionu hamująca syntezę DNA i RNA	RRMS - lek I linii przy bardzo aktywnym przebiegu choroby, lek II linii w przypadku nieskuteczności leków I linii, SPMS
Siponimod*	Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisaną przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu (2 mg/dobę)	Selektywny lek immunosupresyjny, modulator receptora sfingozyno-1-fosforanu	SPMS z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych

*aktualnie nierefundowany w Polsce; CIS – zespół izolowany klinicznie; PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.

W ramach III linii leczenia, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta, w szczególnych sytuacjach stosowane są leki immunosupresyjne takie jak: mitoksantron, cyklofosfamid (używany wyjątkowo rzadko u chorych na SM), metotreksat. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego [6], [25].

2.5.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku [2] w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku, w Polsce funkcjonują dwa programy lekowe dla chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, w których finansowane są leki modyfikujące przebieg choroby:

- B.29 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego refundowane są następujące substancje czynne:
 - interferon beta-1a (produkty lecznicze: Avonex®, Rebif®);
 - interferon beta-1b (produkt leczniczy: Betaferon®);
 - octan glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone®, Remurel®);
 - fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®);
 - peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®);
 - teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®);
- B.46 „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)”, w ramach którego refundowane są następujące substancje czynne:
 - fingolimod (produkt leczniczy: Gilenya®);
 - natalizumab (produkt leczniczy: Tysabri®);
 - alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®);
 - okrelizumab (produkt leczniczy: Ocrevus®);
 - kladrybina (produkt leczniczy: Mavenclad®).

Kryteria włączenia do programów lekowych B.29 i B.46 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Kryteria włączenia do programów lekowych B.29 i B.46, w ramach których finansowane są w Polsce leki modyfikujące przebieg choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [2].

<p>Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p>	<p>Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p>
<p>1. Kryteria kwalifikacji 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> <p>1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>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;</p> <p>3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;</p> <p>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;</p> <p>- pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>- 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, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;</p> <p>c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekami 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. Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji 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 j 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 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 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 każdym 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>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</p> <p>i. więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub</p> <p>ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <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> <p>a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;</p> <p>b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:</p>

Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”	Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
<p>Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpienia objawów niepożądanych albo jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> Przejsie w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji); Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. <p>4. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>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).</p> <ol style="list-style-type: none"> Liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach; Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. 	<ol style="list-style-type: none"> mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$; <p>c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):</p> <ol style="list-style-type: none"> przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub 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 kładrybiny w tabletkach w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny 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 kładrybiny 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 kręgosłupa, przebyte udar mózgu, przebyte dławicę piersiową lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.</p> <p><u>Ponadto do programu kwalifikuje się:</u></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 kładrybiną w tabletkach w ramach innego 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 Leczniczych.</p>

Ponadto w terapii stwardnienia rozsianego w Polsce [2] refundowane są również następujące leki przeznaczone do leczenia objawowego:

- glikokortykosteroidy - metyloprednizolon (produkty lecznicze Solu-Medrol®, Meprelon®) w postaci roztworu do wstrzykiwań, refundowany w terapii zaostrzeń w przebiegu stwardnienia rozsianego

(leczenie rzutu choroby), w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność ryczałtowa pacjenta);

- oksybutynina (produkty lecznicze: Ditropan[®], Driptane[®]) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozсіяnego, w przypadku nietrzymania moczu; substancja refundowana w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%);
- tyzanidyna (produkty lecznicze: Sirdalud MR[®], Tizanor[®]) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozсіяnego (lek działający rozkurczowo na mięśnie szkieletowe); substancja refundowana w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%);
- toksyna botulinowa A (produkt leczniczy Botox[®]) refundowana w ramach programu lekowego B.73, w leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza.

Ofatumumab nie jest aktualnie (grudzień 2021) refundowany w Polsce w leczeniu stwardnienia rozсіяnego jak również w jakichkolwiek innych wskazaniach [2].

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

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące **leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozсіяnego (głównie postaci rzutowo-remisyjnej), opublikowane od 2015 roku**. Skupiono się przede wszystkim na aspektach dotyczących zastosowania terapii modyfikujących przebieg choroby, ponieważ interwencja wnioskowana (ofatumumab) należy do tej grupy leków.

Tabela 19. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (grudzień 2021) opublikowanych od 2015 roku.

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2016 [7]	<p>U pacjentów z RRMS eksperci Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają wdrożenie leczenia modyfikującego przebieg choroby, jeszcze zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. W składzie zespołu powinni być także pielęgniarki i psycholog kliniczny. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta. Chorego należy poinformować, że leczenie może spowodować jedynie częściową poprawę, niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych i wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego. Każdy chory poddany DMT powinien być okresowo kontrolowany i oceniany pod względem aktywności choroby w trakcie leczenia, zgłaszanych objawów niepożądanych leku oraz występowania zmian w badaniach dodatkowych zalecanych w ramach terapii danym produktem leczniczym. Badanie MRI z kontrastem powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku.</p> <p>W I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wytyczne zalecają stosowanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu. Leczenie za pomocą interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane (Zarówno interferon beta-1a, interferon beta-1b jak i octan glatirameru cechuje porównywalna skuteczność kliniczna w zmniejszeniu częstości rzutów choroby). Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi doustnie, co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM. Teryflunomid powoduje zmniejszenie częstości rzutów o 31–36% i obniżenie ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% w skali roku. Fumaran dimetylu charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. U pacjentów dochodzi do obniżenia rocznego wskaźnika rzutów o 44–53%, a także skraca się czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności.</p> <p>Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy. U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania MRI bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych. Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania, oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W ramach leczenia II linii zaleca się stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu oraz mitoksantronu. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych. Natalizumab i alemtuzumab oraz fingolimod zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku (agresywne postaci SM).</p>
Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>Zaleca się stosowanie alemtuzumabu, interferonu beta, kładrybiny, fumaranu dimetylu, fingolimodu, octanu glatirameru, natalizumabu, okrelizumabu, siponimodu, teryflunomidu.</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	Excellence (NICE) 2020 [52]	<ul style="list-style-type: none"> • peginterferon beta-1a rekomendowany jest w leczeniu dorosłych z RRMS; • interferon beta-1a i octan glatirameru jest zalecany do leczenia osób z RRMS; <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1b jest zalecany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - RRMS u pacjentów z 2 rzutami w ciągu ostatnich 2 lat lub - SPMS z występującymi rzutami; • interferon beta-1b w postaci produktu leczniczego Betaferon nie jest zalecany w leczeniu SM; • fumaran dimetylu rekomendowany jest jako opcja w leczeniu aktywnego RRMS u dorosłych (definiowanego jako wystąpienie 2 istotnych klinicznie rzutów w ciągu 2 poprzednich lat) w przypadku gdy choroba nie spełnia kryteriów wysokiej aktywności/szybkiego postępu, • teryflunomid rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z aktywną RRMS (definiowaną jako wystąpienie 2 klinicznie istotnych rzutów w ciągu ostatnich 2 lat) jedynie gdy choroba nie jest wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się; <ul style="list-style-type: none"> • kładrybina zalecana jest w leczeniu wysoce aktywnego SM u dorosłych w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - szybko rozwijającej się postacią RRMS definiowanej jako 2 lub więcej rzutów w ciągu poprzedniego roku i 1 lub więcej zmian po wzmocnieniu gadolinem lub istotny wzrost liczby zmian T2 w porównaniu z wyjściowym MRI lub - RRMS nieodpowiadającą na leczenie DMT (wystąpienie 1 rzutu w poprzedzającym roku i aktywność choroby w MRI); • alemtuzumab jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - wysokiej aktywności choroby pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby lub - szybko rozwijającą się poważną postacią RRMS definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku i 1 lub więcej zmian po wzmocnieniu gadolinem lub istotny wzrost liczby zmian T2 w porównaniu z wyjściowym MRI; • fingolimod rekomendowany jest w wysoce aktywnej postaci RRMS u pacjentów dorosłych, u których nie zmieniła się lub wzrosła liczba rzutów lub ciężkich rzutów w porównaniu do poprzedzającego roku pomimo leczenia interferonem beta; • natalizumab rekomendowany jest do stosowania jedynie u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS (definiowaną jako wystąpienie dwóch lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku i co najmniej jedną zmianą po wzmocnieniu gadolinem lub istotnym wzrostem zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym MRI); <ul style="list-style-type: none"> • okrelizumab rekomendowany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - wczesnej postaci PPMS u pacjentów dorosłych; - aktywnej RRMS u pacjentów dorosłych, w przypadku przeciwwskazań do stosowania alemtuzumabu; • siponimod rekomendowany jest w leczeniu SPMS, u pacjentów dorosłych.
	Szkocja - NHS 2019 [101]	<p>Leki zalecane do stosowania w leczeniu I linii RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RRMS: 2 klinicznie istotne rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat: interferon beta-1a i 1b (Extavia), fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab lub okrelizumab; - RRMS: 1 rzut w ciągu ostatnich dwóch lat i aktywność radiologiczna choroby: interferon beta-1a i octan glatirameru, alemtuzumab lub okrelizumab; <ul style="list-style-type: none"> - szybko rozwijająca się, ciężka postać SM: alemtuzumab lub okrelizumab, kładrybina, natalizumab. <p>Postępowania w przypadku nietolerancji leczenia I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RRMS: 2 istotne rzuty kliniczne w ciągu 2 ostatnich lat: alternatywnie inny lek z I linii – interferon beta-1a, interferon beta-1b, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid; - RRMS: 1 rzut w ciągu ostatnich dwóch lat i aktywność radiologiczna choroby – interferon beta-1a, octan glatirameru; <ul style="list-style-type: none"> - szybko rozwijająca się, ciężka postać SM: alemtuzumab lub okrelizumab, kładrybina, fingolimod, natalizumab.

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	<p>Association of British Neurologists (ABN) 2015 [51]</p>	<p>Pacjenci z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat określani są jako chorzy z aktywną chorobą, co stanowi wskazanie do leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych (w przypadku EDSS <6,5) pod kierunkiem lekarza neurologa.</p> <p>W wytycznych z 2015 roku leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na 2 kategorie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki o umiarkowanej skuteczności: interferony beta, pegylowany interferon, octan glatirameru, fumaran dimetylu, fingolimod. 2. Leki o wysokiej skuteczności: natalizumab, alemtuzumab. <p>Zaznaczono, że leki z 1. grupy, tj. interferony beta, octan glatirameru są od dekad stosowane w I linii leczenia SM, stąd dobrze poznany jest ich profil bezpieczeństwa. Według wytycznych interferony beta, teryflunomid oraz octan glatirameru są skuteczne w porównywalnym stopniu i prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu oraz fingolimod. Wskazano również na zasadność zmiany leku (tzw. <i>switch</i>) w obrębie leków stosowanych w terapii I rzutu.</p> <p>W przypadku chorych z bardziej aktywną/ nasiloną chorobą, zarówno wcześniej nieleczonych lub nieskutecznie leczonych lekami z kategorii 1., zaleca się zastosowanie leków z kategorii 2. tj. natalizumabu lub alemtuzumabu.</p>
<p>Brazylia</p>	<p>Brazilian Academy of Neurology, Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2018 [53]</p> <p>Neuroimmunology Scientific Department (Brazilian Academy of Neurology) 2017 [54]^</p>	<p><u>W terapii RRMS wyróżnia się następujący podział DMT w zależności od ich aktywności (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki o niskiej do umiarkowanej skuteczności: interferony beta-1a i -1b, fumaran dimetylu, octan glatirameru, peginterferon beta-1a, teryflunomid; <ul style="list-style-type: none"> • leki o wysokiej skuteczności: alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab, okrelizumab. <p><u>W przypadku doboru DMT należy kierować się aktywnością choroby i profilem bezpieczeństwa poszczególnych leków.</u></p> <p><u>Zalecenia odnoszące się do leków I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - do zastosowania u chorych, w przypadku których brak jest przesłanek świadczących o wysokiej aktywności choroby (leczenie o niższej intensywności): interferon beta-1a/ 1b, octan glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid; - do zastosowania u chorych z chorobą spełniającą kryteria wysokiej aktywności i/ lub chorych, u których występują czynniki związane ze złym rokowaniem (leczenie o wyższej intensywności): alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab i okrelizumab; leki te są zwykle związane z poważniejszymi obawami dotyczącymi bezpieczeństwa, w tym z zakażeniami oportunistycznymi lub wtórnymi chorobami autoimmunologicznymi. Niemniej jednak potrzeba kontrolowania agresywnego (lub potencjalnie agresywnego) SM, zanim dojdzie do nieodwracalnej niepełnosprawności, często uzasadnia stosowanie takich leków; - zmiana leków pomiędzy preparatami o takiej samej skuteczności np. interferonem beta i octanem glatirameru zalecana jest jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub słabego przestrzegania zaleceń terapii. <p><u>Zalecenia odnoszące się do leków II linii (opornego na leczenie rzutowego SM):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zalecane w podgrupie pacjentów z RRMS opornym na leczenie nawet lekami o wysokiej skuteczności: cyklofosfamid, dożylna immunoglobulina, mitoksantron, rytuksymab i autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; jako alternatywę dla wymienionych opcji terapeutycznych, można również rozważyć eksperymentalne DMT, o ile są one oferowane w środowisku badawczym, na podstawie odpowiednich zezwoleń regulacyjnych i etycznych.
<p>Kanada</p>	<p>Canadian MS Working Group 2020 [55]</p>	<p>Wszystkich pacjentów z rzutowymi postaciami SM należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia DMT wkrótce po rozpoznaniu, aby zmniejszyć ryzyko progresji niepełnosprawności i poprawić odległe wyniki.</p> <p><u>W Kanadzie zatwierdzonych jest 5 leków w ramach wyjściowej (podstawowej) terapii rzutowych postaci SM: octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu.</u></p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>Dobór leczenia powinien być dostosowany indywidualnie do aktywności choroby, nasilenia objawów i chorób współistniejących. Po zapoznaniu pacjenta ze wszystkimi dostępnymi opcjami leczenia, konieczna jest dyskusja w celu ustalenia preferencji pacjenta (np. profilu działań niepożądanych, formy podania leku), tolerancji ryzyka i innych czynników, które mogą wpływać na wybór leczenia.</p> <p><u>Oprócz podstawowych terapii, w Kanadzie dostępnych jest pięć DMT cechujących się wyższą skutecznością: fingolimod, kladrybina, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab. Leki wyższej skuteczności były powszechnie badane jako terapie początkowe, ale na ogół są zarezerwowane dla pacjentów ze słabą odpowiedzią lub tolerancją w przypadku terapii podstawowej.</u> Zastosowanie leków o wyższej skuteczności wymaga oceny wcześniejszego leczenia i określenia nieoptymalnej odpowiedzi. Niektóre z tych leków należy traktować jako terapię wstępną lub terapię indukcyjną u pacjentów, u których na początku choroby występuje wysoka aktywność choroby, agresywne lub szybko rozwijające się SM. Jednak strategia rozpoczęcia leczenia terapią podstawową, zakładająca przejście w ciągu 6–12 miesięcy na jeden z DMT o wysokiej skuteczności, jest obecnie najczęściej i zachowawczo stosowana u większości pacjentów.</p> <p>Stratyfikację ryzyka na podstawie czynników demograficznych i klinicznych, o których wiadomo, że są związane z wczesnym nasileniem się choroby, należy przeprowadzić u poszczególnych pacjentów przy pierwszej wizycie i na bieżąco. Pomoże to lekarzom w opracowaniu odpowiedniego planu leczenia w porozumieniu z pacjentami i umożliwi szybką optymalizację schematu terapeutycznego.</p>
USA	<p>American Academy of Neurology, (AAN) 2018 [56]</p>	<p>Poniżej przedstawiono wybrane, najważniejsze z wytycznych:</p> <p>Lekarze powinni udzielać poradnictwa osobom ze świeżo rozpoznanym SM o konkretnych opcjach leczenia DMT (poziom B).</p> <p>Lekarze muszą ustalić i uwzględnić / zweryfikować preferencje pod względem bezpieczeństwa, drogi podania, stylu życia, kosztów, skuteczności, typowych działań niepożądanych i tolerancji w wyborze DMT u osób z SM; decyzja powinna być podjęta na drodze dialogu z pacjentem (Poziom A).</p> <p>Lekarze powinni wytłumaczyć pacjentom, że DMT przepisywane są w celu zmniejszenia aktywności rzutowej i zmian w MRI, a nie w celu złagodzenia objawów SM (poziom B).</p> <p>Lekarze powinni podawać DMT osobom z rzutowymi postaciami SM tj. z niedawnymi nawrotami [rzutami] klinicznymi lub aktywnością choroby w badaniu MRI (poziom B).</p> <p>Do stosowania wobec dorosłych pacjentów z rozpoznaniem SM (wysoka aktywność choroby) zalecane jest stosowanie: alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B).</p> <p>U chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do innych zarejestrowanych DMT, rekomendowane jest podawanie azatiopryny lub kladrybiny (poziom C).</p> <p>Lekarze powinni omówić przejście z jednego DMT na inny u osób z SM, które stosowały DMT wystarczająco długo, aby leczenie przyniosło pełny efekt i przestrzegają swojej terapii, a mimo to doświadczają 1. lub więcej nawrotów, 2 lub więcej jednoznacznie nowych wykrytych w MRI zmian chorobowych lub zwiększonej niepełnosprawności w ciągu 1. roku stosowania DMT (poziom B).</p> <p><u>W wytycznych nie wskazano konkretnych DMT zalecanych w I linii leczenia pacjentów z aktywną postacią RRMS.</u></p> <p><u>Poziomy rekomendacji:</u></p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje														
		<p>Poziom A - najsilniejszy poziom rekomendacji, zalecenia te są rzadkie, ponieważ opierają się na dużym zaufaniu do danych naukowych i wymagają zarówno dużej korzyści, jak i niskiego ryzyka.</p> <p>Poziom B - te zalecenia są częstsze, ponieważ wymagania są mniej rygorystyczne, ale nadal opierają się na dobrych dowodach i profilu korzyści do ryzyka.</p> <p>Poziom C - reprezentuje najniższy dopuszczalny poziom zaleceń, który AAN uważa za przydatny w zakresie praktyki klinicznej i może uwzględniać najwyższy stopień zmienności praktyki.</p>														
Między- narodowe	Konsensus ekspertów z Zatoki Perskiej, 2020 [57]	<p><u>DMT zatwierdzone do leczenia RRMS są często klasyfikowane w szerokich grupach w zależności od skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leki pierwszej linii: zwykle odnoszą się do interferonów, octanu glatirameru i teryflunomidu, leki o wysokiej skuteczności: zwykle obejmują fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab i kladrybinę w tabletkach; fumaran dimetylu jest lekiem pomiędzy tymi kategoriami, ponieważ istnieją dowody na to, że skuteczność tego środka jest podobna do działania fingolimodu. 														
		<p>W poniższej tabeli podsumowano leki zalecane w poszczególnych liniach leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="622 655 1998 1061"> <thead> <tr> <th data-bbox="622 655 929 719">Aktywność choroby przy pierwszej prezentacji</th> <th data-bbox="929 655 1308 719">I linia</th> <th data-bbox="1308 655 1646 719">II linia</th> <th data-bbox="1646 655 1998 719">III linia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 719 929 839">Choroba aktywna, bez wskaźników złej prognozy</td> <td data-bbox="929 719 1308 839">Interferon beta Octan glatirameru Teryflunomid Fumaran dimetylu</td> <td data-bbox="1308 719 1646 839">Kladrybina Fumaran dimetylu Fingolimod Natalizumab</td> <td data-bbox="1646 719 1998 839">Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Alemtuzumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 839 929 959">Choroba wysoce aktywna</td> <td data-bbox="929 839 1308 959">Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Fumaran dimetylu</td> <td data-bbox="1308 839 1646 959">Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab, Fingolimod</td> <td data-bbox="1646 839 1998 959">Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="622 959 929 1061">Szybko rozwijające się, ciężkie RRMS</td> <td data-bbox="929 959 1308 1061">Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Fingolimod</td> <td data-bbox="1308 959 1646 1061">Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab</td> <td data-bbox="1646 959 1998 1061">Natalizumab Fingolimod Okrelizumab</td> </tr> </tbody> </table> <p>W opracowaniu przyjęto następujące definicje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>aktywność choroby</u> (pojęcie używane w miejsce określeń „choroba łagodna” i/ lub „umiarkowana”) - 1 rzut w ciągu ostatniego roku lub 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat; brak niekorzystnych wskaźników prognostycznych; - <u>wysoka aktywność choroby</u> - ≥ 2 rzuty w poprzednim roku i >9 zmian T2 lub ≥ 1 zmiana GD+ bez wpływu na wynik w EDSS (tj. brak resztkowej niepełnosprawności po leczeniu steroidami); - <u>szybko rozwijające się, ciężkie RRMS</u> - ≥ 1 rzut powodujący trwałą niepełnosprawność, mający wpływ na wynik w skali EDSS (tj. niepełnosprawność rezydualna) lub ze zmianami w MRI; - <u>brak odpowiedzi/ suboptymalna odpowiedź na DMT</u> (po 1 roku leczenia I linii) - pojedyncza zmiana w MRI w strategicznej lokalizacji (rdzeń kręgowy, mózdzek, pień mózgu) lub ≥ 3 zmiany MRI w lokalizacjach niestrategicznych; pojedynczy rzut (bez niepełnosprawności), bez progresji EDSS (definiowana jako postęp o 1 punkt dla EDSS <5 lub 0,5 punktu, jeśli EDSS ≥ 5) lub aktywności w MRI. 	Aktywność choroby przy pierwszej prezentacji	I linia	II linia	III linia	Choroba aktywna, bez wskaźników złej prognozy	Interferon beta Octan glatirameru Teryflunomid Fumaran dimetylu	Kladrybina Fumaran dimetylu Fingolimod Natalizumab	Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Alemtuzumab	Choroba wysoce aktywna	Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Fumaran dimetylu	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab, Fingolimod	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab	Szybko rozwijające się, ciężkie RRMS	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Fingolimod
Aktywność choroby przy pierwszej prezentacji	I linia	II linia	III linia													
Choroba aktywna, bez wskaźników złej prognozy	Interferon beta Octan glatirameru Teryflunomid Fumaran dimetylu	Kladrybina Fumaran dimetylu Fingolimod Natalizumab	Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Alemtuzumab													
Choroba wysoce aktywna	Kladrybina Natalizumab Fingolimod Okrelizumab Fumaran dimetylu	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab, Fingolimod	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab													
Szybko rozwijające się, ciężkie RRMS	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Fingolimod	Kladrybina Natalizumab Okrelizumab Alemtuzumab	Natalizumab Fingolimod Okrelizumab													

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	Comi i wsp. 2016 [76] [przegląd systematyczny]	<p>U pacjentów ze średnio aktywną chorobą, w terapii I rzutu RRMS zalecane są: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta oraz octan glatirameru.</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy lub zastosować natalizumab, fingolimod lub alemtuzumab.</p> <p>W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby, w terapii I rzutu zalecane są: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, daklizumab*. Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy lub w wyjątkowych przypadkach zastosować mitoksantron po rozważeniu korzyści i ryzyka poważnych działań niepożądanych.</p>
	Montalban i wsp. ECTRIMS/EAN 2018 [75]	<p>Pacjentom z aktywnym RRMS definiowanym jako występowanie rzutów klinicznych i/lub aktywności w MRI (zmian po wzmocnieniu gadolinem, nowych lub powiększających się zmian T2, ocenianych co najmniej raz w roku) zaleca się zaoferowanie DMT [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>W przypadku aktywnej RRMS wybór z szerokiej gamy dostępnych leków od umiarkowanie do wysoce skutecznych (interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, kładrybiny, fingolimodu, daklizumabu, natalizumabu, okrelizumabu, alemtuzumabu) powinien zależeć od następujących czynników, określonych w dyskusji z pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących; - nasilenia/aktywności choroby; - profilu bezpieczeństwa leku; - dostępności danego leku [oświadczenie ekspertów]. <p>Podczas monitorowania bezpieczeństwa terapii DMT, należy wykonywać standaryzowany MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - corocznie w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem przewlekłej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); - częściej (co 3-6 miesięcy) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem PML (pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa JCV; pacjenci leczeni natalizumabem przez ponad 18 miesięcy); - u pacjentów z wysokim ryzykiem PML, u których dochodzi do zmiany farmakoterapii; w chwili zaprzestania dotychczasowego leczenia i po rozpoczęciu nowej terapii [oświadczenie ekspertów]. <p>W przypadku aktywności choroby, pomimo stosowania interferonu lub octanu glatirameru, należy zaoferować pacjentom bardziej skuteczny lek [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>W przypadku wstrzymania terapii wysoce skutecznym lekiem z powodu nieskuteczności lub względów bezpieczeństwa, należy rozważyć rozpoczęcie terapii innym wysoce skutecznym lekiem. Rozpoczynając terapię nowym lekiem, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność choroby (kliniczną i na podstawie MRI) – im wyższa aktywność, tym większa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia; - okres półtrwania i aktywność biologiczną dotychczas stosowanego leku; - potencjalne wznowienie aktywności choroby (szczególnie po terapii natalizumabem) [oświadczenie ekspertów]. <p>W decyzjach dotyczących leczenia należy rozważyć możliwość wznowienia aktywności choroby, przy przerwaniu leczenia, szczególnie po terapii natalizumabem [poziom rekomendacji: słaby].</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	<p>Middle East North Africa Committee for Treatment And Research in Multiple Sclerosis (MENACTRIMS) 2019 [102]</p>	<p>Następujące DMT można rozpocząć u wcześniej nieleczonych pacjentów z RRMS: interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid i fumaran dimetylu. U pacjentów z lękiem przed igłami lub przeciwwskazaniami / zdarzeniami niepożądanymi związanymi z powyższymi DMT akceptowalną alternatywą jest fingolimod lub siponimod.</p> <p>U pacjentów z wysoce aktywną chorobą można rozpocząć leczenie fingolimodem, siponimodem, natalizumabem, okrelizumabem lub kladrybiną po starannej stratyfikacji ryzyka (przeciwciała przeciw JCV w surowicy, wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych, choroby serca, cukrzyca, zaburzenia siatkówki i nowotwory złośliwe). U pacjentów z szybko rozwijającą się agresywną chorobą, po starannej stratyfikacji ryzyka, zaleca się stosowanie natalizumabu, okrelizumabu lub alemtuzumabu.</p> <p>Rytuksymab może być stosowany <i>off-label</i> w przypadku wysoce aktywnej choroby w specjalnych populacjach, takich jak uchodźcy, lub w krajach, w których inne odpowiednie opcje nie są dostępne. U pacjentów ze słabą tolerancją na DMT pierwszego rzutu, można rozważyć zmianę na inny DMT pierwszego rzutu o innym mechanizmie działania lub drodze podania.</p>
<p>Brak danych</p>	<p>Autorzy: Olek i Mowry, 2021 [215]</p>	<p><u>Podsumowanie opracowania i rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szereg leków immunomodulujących wiąże się z korzyściami dla pacjentów RRMS, polegającymi głównie na zmniejszeniu częstości rzutów i wolniejszej akumulacji zmian w mózgu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). DMT w przypadku stwardnienia rozsianego można pogrupować w zależności od drogi podania na: dożylnie, doustnie i do wstrzykiwań. • Dostępne dowody naukowe sugerują, że kilka przeciwciał monoklonalnych (natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab i ofatumumab) oraz doustnie podawany DMT – kladrybina, mają najwyższą skuteczność, podczas gdy doustnie podawany fingolimod i doustnie podawany fumaran dimetylu mają pośrednią skuteczność, a teryflunomid i starsze DMT stosowane w postaci iniekcji podskórnej (interferony i octan glatirameru) mają najniższą skuteczność. • Klinicyści powinni oceniać pacjentów z RRMS w czasie badania i a następnie okresowo, pod kątem cech związanych ze złym rokowaniem, wyższym ryzykiem rzutu choroby w przyszłości i ciężkiej niepełnosprawności. Najważniejszymi czynnikami prognozującymi gorszy przebieg kliniczny i złe wyniki odległe są obecność wysoce aktywnej choroby (np. częste nawroty i nowe zmiany MRI), rozległe zmiany radiologiczne (np. zmiany wieloogniskowe, duża liczba zmian; i wysokie obciążenie zmianami T2) i/lub słaby powrót do zdrowia po nawrocie. • Szereg aspektów może zawęzić wybór DMT dla indywidualnego pacjenta, w tym ocena i preferencje pacjenta oraz czynniki specyficzne dla leku. Kobiety w wieku rozrodczym mogą chcieć uniknąć niektórych lub wszystkich DMT, które mogą spowodować uszkodzenie płodu. • Pacjent, klinicysta i zespół opiekuńczy powinni wspólnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu terapii DMT i wybrać najlepszą opcję, oceniając dowody, korzyści, ryzyko i obciążenia dostępnych DMT. • Nie ma jednolitej metody wyboru początkowego DMT dla pacjentów z RRMS. Różni eksperci opowiadają się za dwoma sposobami leczenia: zaczynając od wysoce skutecznej terapii lub zaczynając od terapii niskiego ryzyka. Ponadto niektórzy eksperci i pacjenci wolą rozpocząć terapię doustną, która cechuje się pośrednią skutecznością kliniczną i ryzykiem. • W przypadku pacjentów z RRMS zalecamy DMT (stopień 1A). Zazwyczaj zaczyna się od jednego z leków wymienionych poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a) DMT o wyższej skuteczności w początkowym leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - natalizumab (podawany dożylnie); - okrelizumab (podawany dożylnie); - ofatumumab (podawany podskórnie); b) DMT o średniej skuteczności w początkowym leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - fumaran dimetylu, fumaran diroksymelu lub fumaran monometylu (stosowane doustnie); - fingolimod (stosowany doustnie); c) DMT o niższej skuteczności w początkowym leczeniu:

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>-teryflunomid (stosowany doustnie); - rekombinowany ludzki interferon beta-1a (stosowany podskórnie); - rekombinowany ludzki interferon beta-1a (stosowany podskórnie); - pegylowany rekombinowany ludzki interferon beta-1a (stosowany podskórnie); - rekombinowany ludzki interferon beta-1b (stosowany podskórnie); - octan glatirameru (stosowany podskórnie).</p> <p>Wybierając spośród tych i innych dostępnych DMT, klinicyści powinni uwzględnić indywidualne czynniki prognostyczne pacjenta, wyniki i jego preferencje oraz czynniki związane z lekiem (profil bezpieczeństwa, koszt, dostępność i obciążenie związane z podawaniem), wspólnie podejmując decyzję w celu optymalizacji wyboru dla poszczególnych pacjentów. Poniższe opcje stanowią rozsądne wskazówki dotyczące wyboru terapii: a) w przypadku pacjentów z wysoce aktywną chorobą oraz pacjentów, którzy przywiązują dużą wagę do skuteczności i są stosunkowo tolerancyjni, należy zacząć od wysoce skutecznej terapii z zastosowaniem dożylnego natalizumabu lub okrelizumabu; b) w przypadku pacjentów z mniej aktywną chorobą oraz pacjentów, którzy cenią wygodę stosowania leków podawanych samodzielnie w porównaniu z lekami wymagającymi zastrzyków lub infuzji, należy rozpocząć od doustnego fumaranu dimetylu lub doustnego fingolimodu; c) w przypadku pacjentów, którzy przywiązują największą wagę do bezpieczeństwa leku i mają mniej aktywną chorobę, należy zacząć od jednego z interferonów beta lub glatirameru.</p> <p>Reakcja [odpowiedź] na DMT może być monitorowana przez obserwację kliniczną, przy zwróceniu szczególnej uwagę na możliwe objawy aktywności stwardnienia rozsianego, w tym ostre napady (nawroty), nowe lub po wzmocnieniu kontrastem zmiany w obrazie MRI oraz, być może, początek lub trwałą progresję niepełnosprawności.</p>
Między- narodowe	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2021 [216]	<p>W wytycznych zaklasyfikowano DMT, w zależności od skuteczności klinicznej w leczeniu RMS:</p> <p>a) do grupy leków o wysokiej skuteczności (pierwszej i drugiej linii leczenia): – terapie pulsacyjne, takie jak: alemtuzumab, kladrybinę i okrelizumab; - terapie stosowane stale, takie jak: natalizumab, ofatumumab, modulatory S1p (fingolimod, ozanimod, ponesimod)</p> <p>b) do grupy leków o umiarkowanej/niskiej skuteczności: interferony, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, (azatioprynę).</p> <p>Poniżej przedstawiono najważniejsze wytyczne dotyczące terapii DMT u pacjentów z RMS, <u>kluczowe dla analizowanego problemu decyzyjnego</u>:</p> <p>- terapię DMT u pacjentów z SM należy rozpocząć jak najszybciej, aby zapobiegać przyszłej niepełnosprawności;</p> <p>- istnieją dwie strategie leczenia: 1. Zgodnie z podejściem eskalacji wybiera się terapię o niższej skuteczności o znanym i stosunkowo bezpiecznym profilu bezpieczeństwa w ramach początkowego leczenia. Jeżeli – pomimo dostatecznie długiego i regularnego leczenia – aktywność choroby utrzymuje się/nawraca, leczenie jest eskalowane do silniejszej opcji terapeutycznej. 2. Alternatywnie, leczenie można rozpocząć od DMT o wysokiej skuteczności już w momencie diagnozy, na przykład alemtuzumabu, kladrybiny, natalizumabu, okrelizumabu, ofatumumabu lub modulatorów S1P (fingolimodu, ozanimodu, ponesimodu);</p> <p>- biorąc pod uwagę długofalowy przebieg choroby, istnieją korzyści z zastosowania wysoce skutecznych DMT w porównaniu z DMT o niższej skuteczności;</p> <p>- celem terapii jest uzyskanie jak najlepszej kontroli choroby i jakości życia pacjenta; kontrolę choroby ocenia się poprzez parametry kliniczne oraz aktywność choroby w badaniu MRI;</p> <p>- przestawienie na inny DMT należy rozważyć w przypadku występowania rzutów, szybkiej progresji niepełnosprawności lub wystąpienia działań niepożądanych;</p> <p>- w grupie DMT o wysokiej skuteczności istnieją różne koncepcje terapii: terapia pulsacyjna lub terapia stała (ciągła);</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>-- zmiana z DMT w przypadku łagodnego/umiarkowanego przebiegu choroby na DMT w przypadku (wysocze) aktywnego przebiegu choroby powinna być dokonana w przypadku 1 istotnego nawrotu lub 2–3 nowych lub powiększonych zmian w MRI potwierdzonych przez ekspertów lub progresji niepełnosprawności (o 0,5–1 punkt EDSS potwierdzony po 3–6 miesiącach) w ciągu 1 roku (jest to tzw. „przełącznik pionowy” ang. ‘vertical switch’).</p> <ul style="list-style-type: none"> - przestawienie na farmakoterapię za zastosowaniem DMT o tym samym poziomie skuteczności może być odpowiednie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (tolerancja, bezpieczeństwo) lub niewielkiej aktywności choroby (jest to tak zwany „przełącznik horyzontalny”, ang. ‘horizontal switch’); - pacjenci ze stwardnieniem rozsianym otrzymujący DMT w łagodnych/umiarkowanych postaciach oraz z objawami klinicznymi i radiologicznymi wskazującymi na słabą odpowiedź na obecne leczenie powinni niezwłocznie przejść na DMT o wysokiej skuteczności; <ul style="list-style-type: none"> - DMT o wysokiej skuteczności jest wybierany w porozumieniu z pacjentem na podstawie następujących czynników: <ol style="list-style-type: none"> a. indywidualnych cech pacjenta (zwłaszcza cechy SM, oczekiwane przestrzeganie zaleceń, wiek, płeć oraz aspekty dotyczące planowania rodziny i życia); b. występowania chorób współistniejących; c. działań niepożądanych i profilu ryzyka danego DMT, w tym niezbędnych środków monitorowania terapii; d. wskazań dla leku i możliwości refundacji kosztów. <p>Siła dowodów odnośnie efektywności klinicznej została oceniona zgodnie z oceną danych w stopniach 1–5, analogicznie do systemu sugerowanego przez Oxford Center for Evidence-based Medicine. Wszystkie zalecenia odzwierciedlają konsensus w grupie autorów (a więc formalnie konsensus na poziomie powyżej 95%). Na podstawie danych siła rekomendacji jest oceniana w następujący sposób [analogicznie do Regulaminu AWMF (Niemieckiego Stowarzyszenia Naukowych Towarzystw Medycznych)]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klasa A: musi być stosowana (silne zalecenie) 2. Klasa B: powinna być stosowana (rekomendacja) 3. Klasa C: może być stosowana (słaba rekomendacja/opinia eksperta) 4. Klasa D: jest możliwa do wykonania (punkt dobrej praktyki klinicznej)

DMT – leki modyfikujące przebieg choroby; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej; GD+ - zmiana po wzmocnieniu gadolinem; PML – przewlekła wielogniskowa leukoencefalopatia; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy; SM – stwardnienie rozsiane; ^rekomendacje zawarte w referencji [54] dotyczą stwardnienia rozsianego niezależnie od postaci (tj. nie są specyficzne dla RRMS), są jednak ogólnie zgodne z rekomendacjami zawartymi w referencji [53], która zawiera bardziej szczegółowe wytyczne, dlatego też opis zaleceń przygotowany został w oparciu o dane zawarte w referencji [53].

*daklizumab początkowo był zarejestrowany w leczeniu RRMS, jednakże został wycofany z obrotu z powodu występowania zdarzeń niepożądanych i aktualnie nie jest dostępny.

Podsumowując, wytyczne dotyczące leczenia rzutowych postaci SM (głównie RRMS) są podobne w różnych rejonach świata. Dobór leków modyfikujących przebieg choroby powinien być przeprowadzony indywidualnie, z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta, chorób współistniejących, skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, nasilenia i aktywności choroby oraz przestrzegania zaleceń i preferencji poszczególnych pacjentów [7], [51], [54]-[53], [55], [215], [216].

W ramach pierwszej linii leczenia najczęściej zaleca się stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby o umiarkowanej skuteczności: interferonów, peginterferonu, octanu glatirameru, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu [7], [51], [52], [53]-[54], [55], [57], [75], [76], [101], [102]. Jeśli wystąpią zdarzenia niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy [7], [51], [53]-[54], [101], [102], [215], [216].

W sytuacjach, w których wymagana jest większa skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (czy to w pierwszej linii leczenia, w sytuacji wysokiej aktywności choroby czy w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii) **zaleca się zastosowanie fingolimodu, kladrybiny, natalizumabu, okrelizumabu lub alemtuzumabu, a więc leków o wysokiej skuteczności [7], [51], [52], [53]-[54], [55], [56], [57], [75], [76], [101], [102], [215], [216].** Istotną kwestią w przypadku leków o wysokiej skuteczności jest ich mniej korzystny profil bezpieczeństwa; przy doborze leków u indywidualnego pacjenta należy wziąć pod uwagę specyficzne działania niepożądane związane z ich stosowaniem [7], [75], [76], [101], [102], [215], [216].

W najnowszych opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej z 2021 roku [215], [216] odniesiono się pozytywnie do stosowania ofatumumabu w leczeniu RRMS a ponadto analizowaną interwencję zaklasyfikowano do DMT o wysokiej skuteczności klinicznej.

2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Stwardnienie roziane pozostaje wciąż chorobą nieuleczalną, z którą pacjent musi zmagać się do końca życia, stąd też chorzy oczekują terapii umożliwiającej lepszą kontrolę choroby i zapobiegającej lub maksymalnie spowalniającej progresję niepełnosprawności w długoterminowej perspektywie. Leczenie stwardnienia rozianego stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny; **nieustannie poszukuje się nowych leków o wysokiej skuteczności klinicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do już stosowanych farmakoterapii oraz wygodnych form podawania leku samodzielnie przez chorego.** Pomimo dostępności kilkunastu leków modyfikujących przebieg

choroby nadal istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania nowych terapii **o różnych mechanizmach działania.**

Biorąc pod uwagę, że przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby uwzględnia się charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń [57], **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych.** Dzięki umożliwieniu dostępu do dużej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, lekarz może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie [75].

Aktualnie w Polsce, w ramach leczenia I linii u pacjentów z RRMS refundowane są leki o umiarkowanej skuteczności tj. fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferony beta, peginterferon, teryflunomid. U części pacjentów stosujących te leki nie udaje się uzyskać zadowalającej skuteczności lub występują działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii [60]. Jak wskazują badania przeprowadzone w populacji polskiej, do głównych przyczyn przerwania terapii lekami I linii należy brak skuteczności (44,9%), rezygnacja samego pacjenta (34,3%) oraz działania niepożądane (ok. 10%) [60]. Istotne jest zatem zwiększenie dostępu do leków możliwie najskuteczniejszych już od pierwszej linii leczenia, w celu zapobiegania postępowi niesprawności pacjentów. W Polsce, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, leki uważane za najskuteczniejsze (natalizumab, fingolimod, okrelizumab, alemtuzumab, kladrybina) refundowane są jedynie w ciężkich postaciach RRMS lub w przypadku niepowodzenia pełnego cyklu terapii lekami o umiarkowanej skuteczności (refundowanymi w ramach programu B.29), z uwagi na ryzyko wystąpienia rzadkich ale potencjalnie ciężkich działań niepożądanych. **W związku z tym, istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia leczenia, które zapewnia co najmniej porównywalną lub większą skuteczność niż refundowane terapie pierwszego rzutu przy jednocześnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.**

Istotny aspekt terapii DMT stanowi również forma i częstość podawania leku; niektóre preparaty, zwłaszcza o wysokiej aktywności klinicznej podawane są dożylnie (np. natalizumab co 4 tygodnie, okrelizumab początkowo co 2 tygodnie, następnie co 6 miesięcy), co wymaga wizyty w placówce służby zdrowia oraz zaangażowania personelu medycznego. Z kolei leki o umiarkowanej skuteczności np. interferony, octan glatirameru podawane we wstrzyknięciu podskórnym wymagają relatywnie wysokiej częstości podawania - nawet do 3 razy w tygodniu; a preparaty doustne (np. fumaran dimetylu) przyjmowane są codziennie.

Pacjenci z RRMS oczekują możliwości podania leku samodzielnie, w warunkach domowych, co zwiększa komfort, a ponadto zmniejsza koszty zaangażowania personelu medycznego

w terapię; aspekt ten jest szczególnie istotny w aktualnej sytuacji epidemicznej – choroby infekcyjne, zwłaszcza przebiegające z gorączką pacjentów z SM, mogą indukować pseudorzuty.

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ofatumumabu (produkt leczniczy Kesimpta[®], 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) [1].

Ofatumumab jest pierwszym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z CD20, powodując zmniejszenie liczby limfocytów B i zmniejszenie interakcji między limfocytami B i T, co z kolei może zmniejszyć stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym:

- dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie
- kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4.

Ofatumumab jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta we wstrzyknięciu podskórnym. Do typowych miejsc wstrzyknięć podskórnych należą brzuch, udo i zewnętrzna górna część ramienia. Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego [1].

Ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta[®]) został dopuszczony do obrotu przez FDA (amerykańską Agencję Żywności i Leków) w sierpniu 2020 roku **jako pierwsza terapia anty-CD20 przeznaczona do samodzielnego podawania** przez pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego u dorosłych, w tym:

- RRMS;
- czynnej [aktywnej] SPMS;
- zespołu izolowanego klinicznie [87].

Na terenie Unii Europejskiej ofatumumab (Kesimpta[®]) został zarejestrowany w marcu 2021 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis, RMS*) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym.

Populacja wnioskowana jest nieznacznie węższa od zarejestrowanej, tj. obejmuje jedynie pacjentów z RRMS, analogicznie jak w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.29 [2], do którego włączani są pacjenci z aktywną postacią rzutową stwardnienia rozsianego (kryterium wykluczenia stanowi

przejście w postać wtórnie postępująca), co w praktyce oznacza kwalifikacje jedynie pacjentów z RRMS.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ofatumumabu w zarejestrowanym dawkowaniu, w porównaniu z teryflunomidem oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych (technika *double-dummy*) badaniach ASCLEPIOS I formy ASCLEPIOS II o identycznej metodyce [77].

Do badań ASCLEPIOS rekrutowano chorych spełniających następujące kluczowe warunki:

- wiek 18-55 lat i diagnoza stwardnienia rozsianego (zgodnie ze zrewidowanymi kryteriami McDonald'a z 2010 roku) z przebiegiem rzutowo-remisyjnym (RRMS) lub wtórnie postępującym (SPMS), z aktywnością choroby (zgodnie z kryteriami Lublin 2013);
- wynik w Rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS) wynoszący od 0 do 5,5;
- co najmniej jeden rzut w roku poprzedzającym fazę screeningową, co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat przez screenowaniem lub co najmniej 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem (GD+) stwierdzona podczas rezonansu magnetycznego (MRI) w okresie roku przed randomizacją.

Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup:

- grupy badanej, leczonej ofatumumabem wstrzykiwanym podskórnym zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem (łącznie w obu badaniach: 946 chorych);
- grupy kontrolnej, leczonej teryflunomidem, stosowanym doustnie w dawce 14 mg/dobę (łącznie w obu badaniach: 936 chorych) [77].

Okres leczenia wynosił 30 miesięcy, a głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów (ARR). Ogółem około 94% pacjentów stanowiły osoby z RRMS [77].

Analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II **wykazała, że zastosowanie ofatumumabu w porównaniu z teryflunomidem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów (ARR) o ponad 50%** (ASCLEPIOS I: redukcja o 51%, ASCLEPIOS II: redukcja o 58%) [77].

Ofatumumab można zatem zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [51], wg których leki, które umożliwiają redukcję ARR o $>50\%$ można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej.

Przeprowadzona analiza [77] wykazała, że stosowanie ofatumumabu w porównaniu do teryflunomidu w populacji ogólnej pacjentów z rzutowym SM wiąże się ponadto z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**

- niższym o 34,4% ryzykiem wystąpienia potwierdzonego 3-miesięcznego pogorszenia niesprawności (analiza łącznych wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
- niższym o 32,5% ryzykiem wystąpienia potwierdzonego 6-miesięcznego pogorszenia niesprawności (analiza łącznych wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
- większą redukcją (o ponad 93%) liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1 (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
- większą roczną redukcją (o ponad 82%) liczby nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2 (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
- większą redukcją stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w ciągu 3, 12 i 24 miesięcy (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej 6-miesięcznej poprawy niesprawności (analiza łącznych wyników z badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II);
 - zmian średniej objętości mózgu (analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II).

W badaniach ASCLEPIOS I i II średni czas ekspozycji na ofatumumab wynosił odpowiednio 586 i 565 dni, podczas których nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem terapii. Ponad 80% pacjentów ukończyło badania kliniczne ASCLEPIOS, a łączny odsetek zdarzeń niepożądanych był porównywalny pomiędzy grupą badaną, leczoną ofatumumabem, a grupą kontrolną stosującą teryflunomid. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było niskie i ogólnie zrównoważone pomiędzy grupami. W wyniku stosowania ofatumumabu zaobserwowano natomiast większe ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji związanych z wstrzyknięciem leku (24,7%) w porównaniu z placebo (13,9%) we wstrzyknięciu (podawanym razem z teryflunomidem w modelu podwójnie pozorowanym). Reakcje te na ogół ograniczały się do pierwszego wstrzyknięcia i cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem (stopień nasilenia 1. i 2.), z wyjątkiem jednego pacjenta leczonego ofatumumabem z reakcją 3. stopnia po pierwszym wstrzyknięciu. W czasie trwania badania nie zgłoszono żadnych poważnych zakażeń oportunistycznych jak również przypadków przewlekłej wieloogniskowej leukoencefalopatii dla ofatumumabu [77].

Szczegółowe informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje również forma podania ofatumumabu – w postaci wstrzyknięcia podskórnego, które pacjent może wykonać samodzielnie, w przeciwieństwie do innego przeciwciała anty CD-20 tj. okrelizumabu, który stosowany jest jedynie w postaci dożylniej, wymagającej udania się do placówki służby zdrowia i podania przez personel medyczny.

Wyniki badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, w których porównywano aspekty ekonomiczne związane z różnymi formami podania leków wskazują, że wstrzyknięcie podskórne generuje niższe koszty w porównaniu z podaniem dożylnym [78], [79], w tym:

- z perspektywy płatnika publicznego: ogranicza konieczność wizyt pacjenta w placówce służby zdrowia związanych z podawaniem leku, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz koszty środków jednorazowego użytku; nie wymaga zwolnienia lekarskiego przez pacjentów aktywnych zawodowo (niższe koszty społeczne) z powodu hospitalizacji czy wizyt ambulatoryjnych w związku z podaniem leku;
- z perspektywy pacjenta: oszczędza czas chorego, redukuje koszty podróży a ponadto zmniejsza ryzyko zarażenia się np. chorobami infekcyjnymi, co ma szczególne znaczenie w aktualnej sytuacji epidemicznej.

Podsumowując, stosowanie ofatumumabu w populacji ogólnej pacjentów z rzutowymi postaciami SM wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z aktywnym komparatorem – teryflunomidem. Wysoka skuteczność kliniczna analizowanej interwencji znajduje odzwierciedlenie w znacznej redukcji rocznego wskaźnika rzutów, potwierzonego pogorszenia niepełnosprawności czy zmian w MRI świadczących o aktywnym stanie zapalnym. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w analizowanej populacji jest korzystny. Samodzielne podawanie ofatumumabu w komfortowych warunkach domowych sprawia, że jest on odpowiedni dla pacjentów niezależnie od stopnia niepełnosprawności oraz eliminuje potrzebę podróżowania i obciążania pracowników służby zdrowia.

4. KOMPARYTORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (ofatumumab, produkt leczniczy Kesimpta®), stosowanej w leczeniu pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.29 [3], brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [5] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [4], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku [5], w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Na tej podstawie w pierwszej kolejności, jako komparatory dla ofatumumabu stosowanego we wnioskowanej populacji wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich, jak i światowych wytycznych, leki modyfikujące przebieg choroby zalecane do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) to:

- leki o umiarkowanej skuteczności, tj. **interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon, octanu glatirameru, teryflunomid czy fumaran dimetylu**, które zalecane są w ramach terapii I linii w przypadku aktywnej choroby [7], [51], [52]-[53], [54], [57], [75], [76]; **jeśli wystąpią zdarzenia niepożądane, nietolerancja jednego z tych leków lub występuje aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy** (tzw. *switch*) [7], [51], [53]-[54].
- leki o wysokiej skuteczności i ryzyku wystąpienia specyficznych działań niepożądanych - **fingolimod, kladrybina, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, które zalecane są u pacjentów z wysoką aktywnością/ciężkim przebiegiem choroby, bądź w sytuacji braku odpowiedzi na terapię I linii** [7], [51], [52], [53]-[54], [55], [56], [57], [75], [76], [215], [216].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [4]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [4].

Zalecenia opisane w przytoczonych wytycznych praktyki klinicznej znajdują odzwierciedlenie w kryteriach kwalifikacji do programów lekowych, w ramach których w Polsce są aktualnie refundowane DMT w przebiegu SM (RRMS) [2]:

- programu B.29, w ramach którego finansowane są następujące substancje czynne: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a oraz teryflunomid w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami SM, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko Gd+ w ciągu 12 miesięcy, w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0-4,5 włącznie; w ramach programu B.29 możliwa jest ponadto zmiana leku na inny w ramach I linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo z powodu częściowej nieskuteczności terapii;
- programu B.46, w ramach którego finansowane są następujące substancje czynne w populacji pacjentów rzutowymi postaciami SM:
 - fingolimod, natalizumab, alemtuzumab lub kladrybina – w ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby, definiowanej jako wystąpienie jednocześnie co najmniej 2 rzutów wymagających leczenia sterydami powodującymi niesprawność i zmian w badaniu MRI (>1 zmian Gd+ lub >2 zmian w sekwencji T2);
 - fingolimod, natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab lub kladrybina – u chorych, 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 b):
 - a) liczba i ciężkość rzutów: 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;
 - b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się: więcej niż jedną nową zmianę Gd (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Aktualnie (grudzień 2021) w AOTMiT oceniono trzy produkty lecznicze w terapii stwardnienia rozсіяnego:

- Ocrevus® (okrelizumab), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”, który uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (pod warunkiem obniżenia ceny) oraz pozytywną rekomendację Prezesa [104];
- Zeposia® (ozanimod), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”, który uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (pod warunkiem obniżenia kosztów) oraz negatywną rekomendację Prezesa [104];

- Mavenclad® (kladrybina), zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, który uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (pod warunkiem obniżenia kosztów) [218].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [4], zgodnie z którym w ramach analiz należy dokonać porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (tj. finansowanymi ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z uwagi na aktualny brak refundacji w rozpatrywanym wskazaniu, ozanimod, kladrybina oraz okrelizumab wykluczono z grona komparatorów dla ofatumumabu.

Biorąc pod uwagę, że interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a oraz teryflunomid finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, a zatem w populacji pacjentów odpowiadającej kryteriom wnioskowanej populacji dla ofatumumabu, będą stanowiły odpowiednie komparatory dla populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Spśród wymienionych leków refundowanych w programie lekowym B.29, **za podstawowe (główne) komparatory** dla ofatumumabu uznano:

- fumaran dimetylu, ponieważ był stosowany przez największą liczbę pacjentów w programie B.29 w 2020 roku (pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29), zatem jego wykorzystanie w praktyce klinicznej w Polsce było najwyższe (Rysunek 3, [100]);
- teryflunomid, ponieważ jest jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach (Rysunek 3) a ponadto stanowi komparator w randomizowanych badaniach klinicznych ASCLEPIOS I i II [77] potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii.

Pozostałe leki refundowane w ramach programu B.29 tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, i peginterferon beta-1a uznano **za dodatkowe komparatory** dla ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu.

Jako komparatory dla ofatumumabu w rozpatrywanym wskazaniu wykluczono leki z programu lekowego B.46, z uwagi na to, że są stosowane w odmiennej, specyficznej subpopulacji pacjentów z SM, tj. jedynie w przypadku ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby lub choroby nieodpowiadającej na pełny cykl terapii lekami z programu lekowego B.29.

W przypadku pacjentów nieodpowiadających na pełny cykl terapii lekami z programu lekowego B.29, niepowodzenie terapii umożliwiające włączenie do programu B.46 definiowane jest jako jednoczesne spełnienie warunku dotyczącego liczby i ciężkości występujących rzutów (2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia lub

1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia) jednocześnie z wystąpieniem nowych zmian w badaniu MRI (więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2). Z kolei w przypadku programu lekowego B.29 zmiana leków dopuszczalna jest w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych, decyzji klinicysty lub spełnienia kryterium częściowej nieskuteczności, tj. jednego z kryteriów dotyczących rzutów lub zmian w MRI (tj. 2 **lub** więcej rzutów umiarkowanych **lub** ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach **lub** więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), **lub** więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2), zatem kryteria te są znacznie szersze, mniej restrykcyjne i obejmują pacjentów z łagodniejszym przebiegiem SM, niż kryteria z programu B.46.

Podsumowując, w leczeniu pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej jeden rzut kliniczny lub co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ostatnim roku, a także w subpopulacji chorych, u których konieczna jest zmiana terapii w obrębie I linii leczenia, za odpowiednie, główne komparatory do porównania z produktem leczniczym Kesimpta® (ofatumumab) uznano fumaran dimetylu oraz teryflunomid, a za dodatkowe komparatory - interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a oraz octan glatirameru.

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem leczenia rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego redukcja aktywności rzutowej i/lub progresji choroby, stąd za istotne punkty końcowe uznano:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*; ARR),
- czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby,
- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. *no evidence of disease activity*),
- odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu - ang. *six-minute walk test* [6-MWT], skala MSFC [ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*]),
- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
 - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
 - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+),
 - liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (ang. *black hole*; czarnych dziur),

- objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
- objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem,
- objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- atrofia mózgu (utrata objętości mózgu),
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych,
- ocena zmian funkcji wzrokowych,
- stężenie neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym,
- ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).
b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych,
- wystąpienia zgonu.

Do głównych (pierwszorzędowych) punktów końcowych zaliczane są: roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, NEDA, a także odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej.

Roczny wskaźnik rzutów często stanowi główny punkt końcowy w badaniach dedykowanych rzutowym postaciom stwardnienia rozsianego. Definiowany jest jako łączna liczba rzutów choroby zaobserwowanych w czasie trwania leczenia, podzielona przez pacjento-lata. Jest on relatywnie łatwy do oszacowania, a zapobieganie występowaniu rzutów choroby obrazuje u pacjentów natychmiastową skuteczność zastosowanego leczenia [95]. Definicje rzutu mogą się różnić nieznacznie pomiędzy badaniami klinicznymi; przy czym na ogół przyjmuje się, że jest to pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji [7], [88]. Częstość rzutów obserwowana w początkowym etapie choroby uważana jest za predyktor przyszłego stopnia rozwoju niepełnosprawności [95].

W porównaniu do rocznego wskaźnika rzutów, **czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby** osiągany jest w krótszym okresie czasu, ponadto pierwszy rzut choroby jest zazwyczaj bardziej dokładnie dokumentowany niż kolejne nawroty, które brane są pod uwagę w szacowaniu rocznego wskaźnika rzutów [95].

Brak aktywności choroby (NEDA) jest złożonym punktem końcowym ocenianym w badaniach klinicznych nad lekami modyfikującymi przebieg choroby relatywnie niedawno – na termin ten składa

się szereg parametrów (3 lub 4), w tym wskaźnik rzutów choroby, progresja niepełnosprawności oraz dynamika zmian w obrazowaniu rezonansem magnetycznym [88], [89]; jednak można dodać dowolny parametr związany z aktywnością choroby. W praktyce klinicznej spełnienie kryteriów NEDA pozwala na rozróżnienie osób z SM z odpowiedzią na leczenie bądź bez odpowiedzi [89].

Pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane mogą rozwijać w różnym stopniu niepełnosprawność w zakresie: fizycznym, psychicznym, zdolności widzenia czy funkcji poznawczych. Najczęściej stosowaną skalą pozwalającą na określenie **stopnia niesprawności/ niepełnosprawności ruchowej pacjenta** jest **skala EDSS**, pozwalająca na ocenę ośmiu układów funkcjonalnych. W badaniach klinicznych progresja niepełnosprawności definiowana jest najczęściej jako wzrost wyniku uzyskiwanego w skali EDSS o 0,5-1 punktu po 3 lub 6 miesiącach [95]. Prosty test pozwalającym na określenie sprawności motorycznej kończyn dolnych i wydolności pacjenta jest ponadto 6-minutowy test marszu (6-MWT). Polega on na pomiarze dystansu pokonanego przez osobę badaną, chodzącą własnym tempem, w ciągu 6 minut [90]. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym wykazują zmęczenie motoryczne w porównaniu z grupą kontrolną (osobami bez SM). U osób z SM istnieje odwrotna zależność między zmęczeniem motorycznym a niepełnosprawnością [91]. Szczegółowy opis skali EDSS przedstawiono rozdz. 2.3.3 niniejszego opracowania.

Do drugorzędowych punktów końcowych stosowanych w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z SM należą przede **parametry oceniane w trakcie badania MRI, stanowiące surogatowe punkty końcowe**. Należy zaznaczyć, że obrazowanie MRI jest wykorzystywane w trakcie diagnostyki stwardnienia rozsianego a także do monitorowania postępu choroby [95].

Magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) jest czułym narzędziem do służącym do wykrywania, charakteryzowania i ilościowej oceny zmian w istocie białej mózgu. Odgrywa kluczową rolę w kryteriach diagnostycznych McDonald dla stwardnienia rozsianego - pozwala wykazać rozprzestrzenienie się patologicznych zmian w czasie i przestrzeni [89]. Zmiany widoczne w mózgu w trakcie badania MRI, odzwierciedlają zmiany leżące u podstaw patologii stwardnienia rozsianego. Do ocenianych zmian w obrazie MRI należą między innymi: **liczba zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, czy liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych**. Wykazano, że wszystkie obecnie stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, prowadzą do zmniejszenia liczby i objętości zmian w istocie białej, widocznych w konwencjonalnym obrazowaniu rezonansu magnetycznego, co sugeruje, że wyniki badania MRI stanowią odpowiednie punkty końcowe do monitorowania aktywności choroby w badaniach klinicznych. Duży stopień uszkodzenia mózgu raportowany w początkowym etapie choroby związany jest z obserwowaną w przyszłości liczbą rzutów choroby, progresją niepełnosprawności oraz pogorszeniem funkcji poznawczych [95], [96].

Mianem **czarnych dziur** określa się hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, których obecność jest skorelowana z powierzchnią obszaru ogniskowego przewlekłego uszkodzenia aksonów. Przejście aktywnych zmian w zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych oznacza nieodwracalne uszkodzenie tkanki, a ich nagromadzenie jest związane z postępem niepełnosprawności w ciągu 10 lat. Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie niektórych terapii redukuje powstawanie czarnych dziur [89], [95].

Wyniki badań klinicznych wskazują również, że **pomiar objętości mózgu oraz atrofi mózgu** jest skorelowany z oceną stopnia niepełnosprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Biorąc pod uwagę, że utrata i stopień degeneracji aksonów są obecnie rozumiane jako jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego, szczególną uwagę zwrócono na zdefiniowanie neuroprotektoryjnych strategii terapeutycznych, których celem jest hamowanie bądź zapobieganie progresji niepełnosprawności. Zmiany w objętości mózgu u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane odzwierciedlają neurodegeneracyjną naturę choroby, a zatem markery MRI stopnia uszkodzenia neuronów reprezentują potencjalne surogaty neuroprotektoryjnej odpowiedzi terapeutycznej [95].

Innym surogatowym punktem końcowym jest **stężenie neurofilamentu** w płynie mózgowo-rdzeniowym, które stanowi biomarker odzwierciedlający degenerację aksonów. Białko to jest głównym składnikiem cytoszkieletu aksonalnego i jest uwalniane po uszkodzeniu neuronów. Poziom neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest generalnie podwyższony u pacjentów z SM, szczególnie podczas ostrego rzutu. Ponadto podwyższony poziom tego biomarkera wiąże się z gorszym wynikiem w skali EDSS, szybszym pogorszeniem się niepełnosprawności w ciągu 15 lat, obciążeniem zmianami po wzmocnieniu gadolinem i atrofią (mózgu i rdzenia kręgowego) w ciągu 15 lat [89].

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

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

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

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

Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana (ofatumumab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory* w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2021 roku).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [104]	Brak opinii [104]	Brak opinii [104]
Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®) Fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [Komparatory]	Brak opinii [104]	Pozytywna rekomendacja nr 105, 106, 107/2020 [208], [209], [210] Dnia 11 maja 2020 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferonum beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)“.	Brak opinii [104]
Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®) Fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	Brak opinii [104]	Pozytywna rekomendacja nr 152, 153 i 154/2017 [123], [124], [125] Dnia 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid przy danych klinicznych, w zakresie	Brak opinii [104]

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
[Komparatory]		wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że leki będą stosowane wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“.	
Fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®) [Komparator]	Brak opinii [104].	Negatywna opinia nr 351 i 352/2014 [121]. Dnia 1 grudnia 2014 r. Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera® we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów.	Rekomendacja negatywna nr 250/2014 [122]. Dnia 1 grudnia 2014 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera® we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. W styczniu 2015 r. MZ zlecił opinię AOTMiT odnośnie uwag do ww. rekomendacji, jednak nie została ona upubliczniona.
Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [Komparator]	Brak opinii [104].	Pozytywna opinia nr 77-80/2015 [116]. Dnia 1 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® (peginterferonum beta-1a), stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)“, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	Pozytywna / negatywna rekomendacja nr 48/2015 [117]. Dnia 1 czerwca 2015 r. Prezes Agencji wydał rekomendację, w której nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy® (peginterferonum beta-1a) na proponowanych warunkach finansowania; rekomenduje natomiast objęcie ww. produktu refundacją w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“, pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.
Interferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [92]. Dnia 23 sierpnia 2007 roku Rada uznała za zasadne finansowanie Interferon beta-1a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: - ograniczenia kosztów zakupu leków, - ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać	Brak opinii [104]	Pozytywna/ negatywna rekomendacja [92]. Dnia 26 września 2011 roku Prezes AOTMiT rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego“, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 71/2011). Jednocześnie Prezes AOTMiT, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego“ w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 70/2011).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	<p>największą korzyść zdrowotną, - prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. Uzasadnienie: Interferon beta-1a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p> <p>Pozytywna/negatywna rekomendacja [92]. Dnia 26 września 2011 roku RK uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 86/2011). Jednocześnie RK, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 85/2011).</p>		
<p>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®) [Komparator]</p>	<p>Brak opinii [104].</p>	<p>Pozytywna opinia nr 131/2014 [105]. Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>	<p>Pozytywna opinia nr 116/2014 [106]. Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®) [Komparator]	Brak opinii [104].	Pozytywna opinia nr 203 i 204/2014 [107], [108]. Dnia 7 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferonum beta-1a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Pozytywna opinia nr 167/2014 [109]. Dnia 7 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
Interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) [Komparator]	Brak opinii [104].	Negatywna opinia nr 137/2015 [118]. Dnia 26 października 2015 r. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Betaferon® w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”	Negatywna rekomendacja nr 84/2015 [119]. Dnia 28 października 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Betaferon® w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
		Pozytywna opinia nr 174/2014 [110]. Dnia 9 czerwca 2014 roku Rada wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, z kategorią odpłatności: bezpłatnie.	Pozytywna opinia nr 147/2014 [111]. Dnia 9 czerwca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferonum beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
Octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) [Komparator]	Negatywna rekomendacja nr 1/2007[92]. Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.	Pozytywna/negatywna rekomendacja nr 47/2012 [112]. <i>Komentarz:</i> Dnia 13 sierpnia 2012 roku RP wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach	Pozytywna rekomendacja nr 39/2012 [113]. Dnia 13 sierpnia 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Jednocześnie Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>rozszerzenia programu "Leczenie stwardnienia rozsianego".</p> <p>Pozytywna rekomendacja nr 130/2014 [114]. Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p>	<p>Pozytywna rekomendacja nr 117/2014 [115]. Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p>
<p>Interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru</p> <p>[Komparatory]</p>	Brak opinii [104].	<p>Pozytywna opinia nr 39/2015 [120]. Dnia 18 lutego 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat, w populacji dzieci poniżej 12 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka, za zgodą opiekunów prawnych</p>	Brak opinii [104].
<p>Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®)</p> <p>[Komparator]</p>	Brak opinii [104].	<p>Negatywna rekomendacja nr 50/2015 [126] Dnia 13 kwietnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio® (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.</p>	<p>Negatywna rekomendacja nr 30/2015 [127] Dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Aubagio® w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)".</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RK – Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RSS – porozumienie podziału ryzyka; MZ – Minister Zdrowia.

*interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon, octan glatirameru, furman dimetylu, fingolimod.

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

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ofatumumab, roztwór do wstrzykiwań podskórnych) oraz aktywnych komparatorów (interferonu beta-

1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu) stosowanych w leczeniu pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena interwencja wnioskowana (ofatumumab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu rzutowych postaci SM (grudzień 2021 roku).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [128] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu (Kesimpta®) w leczeniu RRMS (wskazania analogiczne jak dla fingolimodu i okrelizumabu stosowanych w Australii), pod warunkiem zminimalizowania kosztów względem fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu, okrelizumabu, kladrybiny i ozanimodu.	Marzec 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [136]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Pegridy® w celu minimalizacji kosztów leczenia w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a.	2014
	Interferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [130], [133], [134], [135]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®.	2005 2010 2011 2014
		Negatywna rekomendacja [132]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do leczenia chorób przewlekłych i stabilnych o długotrwałym przebiegu.	2011
	Interferon beta-1b [Komparator]	Negatywna rekomendacja [131]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® z braku jasnych dowodów efektywności klinicznej i kosztowej.	2007
	Octan glatirameru [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [129]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Copaxone® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2015
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [211][137] Agencja rekomenduje refundację fumaranu dimetylu w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	Październik 2019
		Pozytywna rekomendacja [137] Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2013
		Pozytywna rekomendacja [138] Agencja wydała pozytywną rekomendację w zakresie wprowadzenia zmian pod względem maksymalnej dostępnej liczby tabletek dimetylu fumaranu (120 mg) w opakowaniu, w celu łatwiejszego dostosowywania dawkowania.	2016
Teryflunomid [Komparator]	Negatywna rekomendacja [139] Agencja nie rekomenduje finansowania produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci	2012	

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych, ze uwagi na niepewną skuteczność leku, brak formalnej analizy ekonomicznej oraz niepewnych kosztów terapii.	
		Pozytywna rekomendacja [140] Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych (którzy spełnią określone kryteria) na podstawie minimalizacji kosztów względem interferonu beta-1b i interferonu beta-1a.	2013
		Agencja na podstawie decyzji [141] odrzuciła proponowane przez wnioskodawcę zmiany, utrzymując stanowisko w zakresie sposobu refundacji z 2013 roku.	2016
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [143] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, pod między innymi następującymi warunkami: wynik w skali EDSS <6, aktywna choroba stwierdzona na podstawie wystąpienia rzutu w poprzednim roku lub dwóch rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub wystąpienia zmiany GD+ w ciągu ostatniego roku, pod warunkiem redukcji ceny.	Marzec 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [145]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Plegridy® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2015/aktualizacja 2018
	Interferon beta-1a [Komparator]	Negatywna rekomendacja [144]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Rebif® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewną skuteczność leku.	2013
	Interferon beta-1b [Komparator]	Brak rekomendacji [142].	-
	Octan glatirameru [Komparator]	Negatywna rekomendacja [146]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Copaxone® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewny wpływ stosowania leku na niepełnosprawność.	2009
		Pozytywna rekomendacja [147] Agencja rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Glatect® w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, włączając pacjentów którzy doświadczyli pojedynczych zdarzeń demielinizacyjnych, a w obrazie MRI widoczne są zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego – leczenie w celu redukcji częstości zaostrzeń oraz zmniejszenia liczby i objętości aktywnych zmian w mózgu widocznych w obrazie MRI.	2017
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [148]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem beta-1b i	2013

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		octanem glatirameru lub u których taka terapia jest przeciwwskazana.	
	Teryflunomid [Komparator]	Negatywna rekomendacja [149] Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Aubagio® w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ze względu na zbyt wysoką cenę w porównaniu do komparatorów).	2014
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [150] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych, jeśli firma dostarczy ofatumumab zgodnie z ustaleniami handlowymi.	Kwiecień/ maj 2021
	Interferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [151] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1a i octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Extavia®) u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub w postaci wtórnie postępującej z występującymi rzutami. Negatywna rekomendacja [151] Agencja nie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Betaferon) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	2018
	Interferon beta-1b [Komparator]		
	Octan glatirameru [Komparator]		
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [152] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych peginterferonu beta-1a w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.	2020
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [153]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fumaranu dimetylu u dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego pod warunkiem, że nie mają oni wysoko aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci.	2014
	Teryflunomid [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [154]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych teryflunomidu jako jedną z opcji leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (z wyłączeniem pacjentów w wysoce aktywnej lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego).	2014
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [155] Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w terapii rzutowego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych	lipiec 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [159]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® w	2014

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		ramach NHS u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	
	Interferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [160]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® u ambulatoryjnych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.	2003
		Negatywna rekomendacja [161]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu w analizowanym wskazaniu.	2012
	Interferon beta-1b [Komparator]	Negatywna rekomendacja [162]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym wystarczająco ostrym, że dożylnie leczenie kortykosteroidami jest zasadne, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu braku danych w zakresie długotrwałego wpływu leczenia na przebieg choroby. Nie wykazano ekonomicznej korzyści.	2007
	Octan glatirameru [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [156]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.	2015
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [157]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2014
	Teryflunomid [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [158]. Agencja rekomenduje finansowanie teryflunomidu (Aubagio®) ze środków publicznych w ramach NHS jako alternatywną opcję terapeutyczną względem stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie przewiduje się stosowania teryflunomidu u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby.	2014
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [163]. Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Kesimpta®, Agencja przyjmie opinię NICE.	kwiecień 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [164]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Obecnie obowiązuje nadrzędna rekomendacja NICE (informacja z 24.09.2020)	2015

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Interferon beta-1a [Komparator]	Negatywna rekomendacja [170]. Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu (u pacjentów z pojedynczym zdarzeniem demielinizacyjnym z aktywnym procesem zapalnym). W 2018 roku Agencja przyjęła rekomendację NICE [151]	2012
		Brak rekomendacji [169]. Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego. Agencja przyjmuje rekomendację NICE [151]	2002
	Interferon beta-1b [Komparator]	Brak rekomendacji [167].	-
	Octan glatirameru [Komparator]	Brak rekomendacji [168]. Octan glatirameru (Copaxone®) wykluczony z oceny.	2015
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Brak rekomendacji [165]. Agencja nie przeprowadza oceny produktu Tecfidera®, agencja przyjmuje ocenę wydaną przez NICE.	2013
	Teryflunomid [Komparator]	Brak rekomendacji [166]. Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Aubagio®, Agencja przyjmie opinię NICE.	2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [191]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z aktywnością choroby określoną na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych. Proponowany poziom refundacji: 65%.	Czerwiec 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [212]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Pegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	Marzec 2021
		Pozytywna rekomendacja [192]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Pegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2015
	Interferon beta-1a [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [171]–[180], [197]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Avonex®, Rebif® w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2001 2002 2009 2010 2011 2012 2016 2017
	Interferon beta-1b [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [181]–[186]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Betaferon®, Extavia® w leczeniu pacjentów rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2002 2006 2010 2014

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Octan glatirameru [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [187], [189]. Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W 2016 roku [190] komisja podtrzymała rejestrację i refundację octanu glatirameru (Copaxone®).	2002 2010 2011 2016
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [193]. Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W 2021 roku agencja podtrzymała decyzję refundacyjną	2014 2021
	Teryflunomid [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [194]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (przy stopie zwrotu 65%). W 2016 roku komisja wydała opinię [195], w której akceptowała poprawki do programu proponowane przez wnioskodawcę, jednak nie spowodowały one zmian w decyzji refundacyjnej z 2014 roku. W 2019 roku [196] komisja podtrzymała pozytywną decyzję dotyczącą refundacji teryflunomidu (Aubagio®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2014 2016 2019
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [217] Agencja rekomenduje finansowanie ofatumumabu w leczeniu aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego	listopad 2021
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Brak rekomendacji [198].	-
	Interferon beta-1a [Komparator]		
	Interferon beta-1b [Komparator]		
	Octan glatirameru [Komparator]		
	Fumaran dimetylu [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [200], [217]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Tecfidera® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2014, 2015, 2016, 2021
Teryflunomid [Komparator]	Pozytywna rekomendacja [201], [217]. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2014, 2021	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Ofatumumab [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [199]	-
	Peginterferon beta-1a [Komparator]	Brak rekomendacji [199]	-
	Interferon beta-1a [Komparator]		
	Interferon beta-1b [Komparator]		
Octan glatirameru [Komparator]			

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Fumaran dimetylu [Komparator]		
	Teryflunomid [Komparator]		

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

W marcu 2021 roku kanadyjska agencja CADTH pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, pod między innymi następującymi warunkami: wynik w skali EDSS <6, aktywna choroba stwierdzona na podstawie wystąpienia rzutu w poprzednim roku lub dwóch rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub wystąpienia zmiany GD+ w ciągu ostatniego roku, pod warunkiem redukcji ceny [143]. W kwietniu 2021 roku brytyjska agencja NICE [150] wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji ofatumumabu w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych. W uzasadnieniu NICE podkreśliła, że dowody z badań klinicznych wskazują, że u osób z rzutową postacią stwardnienia rozsianego ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp choroby w porównaniu z teryflunomidem. Pomimo, że nie ma dowodów bezpośrednio porównujących ofatumumab z innymi terapiami stosowanymi w SM, to wyniki porównania pośredniego sugerują, że ofatumumab zmniejsza liczbę rzutów i spowalnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z: interferonami beta, kładrybiną, fumaranem dimetylu, fingolimodem, octanem glatirameru i teryflunomidem. Ponadto porównanie pośrednie wskazuje, że analizowana interwencja jest tak samo skuteczna jak alemtuzumab, natalizumab i okrelizumab. Najbardziej prawdopodobne szacunki dotyczące analizy kosztów sugerują, że ofatumumab jest opłacalny a koszty jego podawania będą akceptowalne dla *National Health Service* (NHS). Opinia NICE zostanie przyjęta przez walijską agencję AWMSG [163], która nie przeprowadzi własnej oceny produktu Kesimpta®.

Następujące agencje również wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ofatumumabu:

- australijska agencja PBAC (marzec 2021 roku) - w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS [128];
- szkocka SMC (lipiec 2021) - w terapii rzutowego stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub badań obrazowych [155];
- francuską HAS (czerwiec 2021) - w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym, z aktywnością choroby określoną na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych [191];
- niemiecka G-Ba (listopad 2021 roku) - w leczeniu aktywnej RRMS [217].

Jedynie szwedzka SBU nie wydała opinii w sprawie finansowania ofatumumabu w terapii SM, co może wynikać z faktu, że jest to lek nowy, który uzyskał dopuszczenie do obrotu w terapii stwardnienia rozsianego na terenie Unii Europejskiej w marcu 2021 roku [1].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021)
- [2] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (sgrudzień2021).
- [3] Proponowany, zmodyfikowany o kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia ofatumumabem program lekowy "LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)".
- [4] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (grudzień 2021).
- [5] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (grudzień2021)
- [6] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [7] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Pol. Przegl. Neurol 2016;12(2):80-95.
- [8] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. Exp Ther Med. 2017;13(6):3163-3166.
- [9] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów. Warszawa 2016.
- [10] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2014; 95(1): 32–44.
- [11] Rice CM, Kemp K, Wilkins A. i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. Lancet 2013; 382: 1204–1213.
- [12] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. Polski Przegląd Neurologiczny 2005; 1(3): 99–105.
- [13] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 – program lekowy Leczenie stwardnienia rozsianego <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/zm-zarzadzenie-w-sprawie-okreslenia-warunkow-zawierania-i-realizacji-34551422>. (grudzień 2021)
- [14] Szafirski M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). Przegląd Lekarski 2013; 70(5): 328–334.
- [15] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 wersja z 2019 roku. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G35> (grudzień 2021).
- [16] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. Autoimmune Diseases 2014.
- [17] PTSR, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> oraz PFRON <https://www.pfron.org.pl/o-funduszu/projekty/projekty-ue/program-operacyjny-kap/zakonzone-projekty/wsparcie-osob-ze-stwar/pisza-o-nas/> (grudzień 2021).
- [18] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. Problemy Higieny i Epidemiologii 2012; 93(4): 627–631.

- [19] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 551-563.
- [20] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> (grudzień 2021).
- [21] Alonso A, Jick SS, Ole MJ i wsp. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;62(9):1362-5.
- [22] Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013, 6, 161-73.
- [23] Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015, 28, 237-43.
- [24] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11): M174–176.
- [25] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.
- [26] Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 46–47.
- [27] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego https://www.ptsr.org.pl/historia_bip,103.asp?old_id=83 (sierpień 2021).
- [28] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA i wsp. Defining the clinical course of multiplesclerosis. The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286. <https://n.neurology.org/content/neurology/83/3/278.full.pdf> (grudzień 2021).
- [29] Potemkowski A. Epidemiologiczne badania czasu trwania choroby i długości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Zdr. Publ.* 1999; 109(1): 5–11.
- [30] van der Feen FE, de Haan GA, van der Lijn I i wsp. Independent outdoor mobility of persons with multiple sclerosis - A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101463.
- [31] Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health technology assessment*. 2002;6:1-73.
- [32] Leray E, Yaouanq J, Le Page E i wsp. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:1900-13.
- [33] Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10): M146–151.
- [34] Polman CH, Reingold SC, Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.
- [35] Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F i wsp. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; 17(2):162–173.
- [36] Ministerstwo Zdrowia. NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008.
- [37] Bedile İrem Tiftikçioğlu. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018; 55(Suppl 1): S46–S48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278631/> (grudzień 2021).
- [38] Bonek R, Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 116–125.
- [39] <http://www.pharmafile.com/news/499396/experts-call-greater-urgency-ms-treatment> (grudzień 2021).
- [40] Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów* 2015, 1, 55-62.
- [41] Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH i wsp. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis*. 2008;14:1191-8.
- [42] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:144-9.
- [43] Dębińska M, Mrza M. Jakość życia osób chorujących na stwardnienie rozsiane – przegląd literatury. *Med Rodz* 2018; 21(2A): 41-45.
- [44] Kouzoupis AB, Paparrigopoulos T, Soldatos M, Papadimitriou GN. The family of the multiple sclerosis patient: a psychosocial perspective. *International Review of Psychiatry*. 2010;22:83-9.

- [45] Browne C, Salmon N, Kehoe M. Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2015;1-9.
- [46] Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozlanego (SM) w Polsce (Biała księga), Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
- [47] Walton C, King R, Rechtman L i wsp. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal* 2020, Vol. 26(14) 1816–1821.
- [48] GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 269–85.
- [49] ATLAS MS 2020 <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/> (grudzień 2021)
- [50] https://my-ms.org/ms_prognosis.htm (grudzień 2021)
- [51] Scolding N, Barnes D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15(4):273-9.
- [52] National Institute of Health and Clinical Excellence. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. 2020.
- [53] Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, i wsp. Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(8):539-554.
- [54] Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the Neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(1):57-65.
- [55] Freedman MS, Devonshire V, Duquette P i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020; 47: 437–455.
- [56] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA i wsp. 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.
- [57] Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A i wsp. Expert consensus from the Arabian Gulf on selecting disease-modifying treatment for people with multiple sclerosis according to disease activity. *Postgrad Med.* 2020;132(4):368-376.
- [58] Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozlanego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005, 3: 209–217.
- [59] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;21:51-55.
- [60] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [61] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, SM w liczbach, http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (sierpień 2021).
- [62] Kobelt G, Thompson A, Berg I i wsp. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1-14.
- [63] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H i wsp. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Advances in Medical Sciences* 2014, 59(1), 34–38.
- [64] Broła W, Fudala M, Flaga S i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozlane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktual. Neurol.* 2015; 15 (2): 68-73.
- [65] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 134.
- [66] Broła W, Flaga S, Fudala M i wsp. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol.* 2017; 17 (1): 5-14.
- [67] Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J i wsp. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. *Medical Studies/Studia Medyczne* 2018; 34 (1): 9-14.
- [68] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf (grudzień 2021).

- [69] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018.
- [70] Optymalizacja opieki nad pacjentami z postacią wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (SPMS) w Polsce. Raport. Warszawa 2020.
- [71] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [74] Selmaj K, Kobelt J, Berg J i wsp. New insight into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results from Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(25): 130-142.
- [75] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [76] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. www.thelancet.com, published online November, 2017.
- [77] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA i wsp. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557.
- [78] Franken M, Kanters T, Groot CU. Insights into healthcare and societal costs of subcutaneous injection and intravenous infusion of trastuzumab for HER2 positive breast cancer and rituximab for non-Hodgkin's lymphoma in The Netherlands. https://www.imta.nl/assets/uploads/2018/01/Abstract-IMTA_2018_0110.pdf (grudzień 2021)
- [79] Sánchez OD, Gutiérrez A, de Pazo F i wsp. Comparative Cost Analysis Of Intravenous And Subcutaneous Administration Of Rituximab In Lymphoma Patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019; 11: 695–701.
- [80] Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8(2): 76–83.
- [81] Gałązka-Sobotka M [red]. Raport „Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego w Polsce” (Biała księga). Warszawa 2014.
- [82] Mirowska-Gruzel D. Rola rzutów oraz zasady stosowania glikokortykosteroidów w stwardnieniu rozsianym. *Aktualn Neurol* 2016, 16 (3); 131–135.
- [83] Gernand K, Lech B, Bartosik-Psujek H. Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego – dziś i w przyszłości. *Neurologia po Dyplomie* 2018, 01. <https://podyplomie.pl/neurologia/29466,leczenie-postaci-rzutowo-remisyjnej-stwardnienia-rozsianego-dzis-i-w-przyszlosci> (grudzień 2021)
- [84] ChPL Mayzent (siponimod) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).
- [85] EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (grudzień 2021).
- [86] FDA <https://www.fda.gov/> (grudzień 2021).
- [87] FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125326s070lbl.pdf (grudzień 2021)
- [88] Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci*. 2017; 14(3-4): 38–40.
- [89] Van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017; 31(3): 217–236.
- [90] Dębińska M. Interakcje uwarunkowań osobniczych i klinicznych osób chorych na stwardnienie rozsiane z jakością życia oraz aktywnością fizyczną i zawodową. Rozprawa doktorska wykonana w Katedrze Fizjoterapii w Dysfunkcjach Narządu Ruchu Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu. Wrocław 2020.
- [91] Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler* 2008;14(3):383-90.

- [92] Analiza Weryfikacyjna Agencji: Nr: AOTM-OT 4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf (grudzień 2021)
- [93] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18:7-15.
- [94] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Teruzzi C, Fattore G. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18:29-34.
- [95] Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Multiple Sclerosis International*. 2014. Article ID 262350.
- [96] Sicotte NL. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurol Clin* 29 (2011) 343-356.
- [97] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf (grudzień 2021).
- [98] Goodin DS, Reder AT, Bermel RA i wsp. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord*, 2016; 6, 10-20.
- [99] Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491 (grudzień 2021)
- [100] Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (grudzień 2021)
- [101] NHS Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. NHS England Reference: 170079ALG, Updated 2019.
- [102] Yamout B, Sahraian M, Bohlega S i wsp. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101459.
- [103] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. Warszawa, maj 2021.
- [104] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (grudzień 2021)
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7368-65-2021-zlc> (Ocrevus)
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7351-57-2021-zlc> (Zeposia).
- [105] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/SRP/U_16_247_140505_stanowisko_131_Avonex_w_ref.pdf (grudzień 2021)
- [106] Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex,
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/REK/RP_116_2014_Avonex.pdf (grudzień 2021).
- [107] Stanowisko Rady Przejrzystości nr203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/SRP/U_25_395_140707_stanowisko_203_Rebif_4_wklady_w_ref.pdf (grudzień 2021)
- [108] Stanowisko Rady Przejrzystości nr204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/SRP/U_25_396_140707_stanowisko_204_Rebif_12_amp_st_rz_w_ref.pdf (grudzień 2021)

- [109] Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1b) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif.pdf. (grudzień 2021)
- [110] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/SRP/U_21_323_140609_stanowisko_174_Betaferon_w_ref.pdf. (grudzień 2021)
- [111] Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betaferon.pdf. (grudzień 2021)
- [112] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/SRP/U_19_225_RP_20120813_stanowisko_47_Copaxone.pdf. (grudzień 2021)
- [113] Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf. (grudzień 2021)
- [114] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/SRP/U_16_246_140505_stanowisko_130_Copaxone_w_ref.pdf. (grudzień 2021)
- [115] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/REK/RP_117_2014_Copaxone.pdf. (grudzień 2021)
- [116] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77-80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Plegridy https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_191_150601_stanowisko_77_Plegridy_63_mcg_2_amp_strz_w_ref.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_192_150601_stanowisko_78_Plegridy_63_mcg_2_wstrz_w_ref.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_193_150601_stanowisko_79_Plegridy_125_mcg_2_amp_strz_w_ref.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_194_150601_stanowisko_80_Plegridy_125_mcg_2_wstrz_w_ref.pdf. (grudzień 2021)
- [117] Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/REK/RP_48_2015_Plegridy.pdf. (grudzień 2021)
- [118] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie oceny leku Betaferon. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/SRP/U_33_341_151026_stanowisko_137_Betaferon_w_ref.pdf (grudzień 2021)
- [119] Rekomendacja nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/REK/RP_84_2015_betaferon.pdf. (grudzień 2021)
- [120] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/025/ORP/U_6_60_150218_opinia_39_SM_off_label.pdf (grudzień 2021)

- [121] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/SRP/U_42_683_141201_stanowisko_351_Tecfidera_fumara_n_dimetylu_120_mg_w_ref.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/SRP/U_42_684_141201_stanowisko_352_Tecfidera_fumara_n_dimetylu_240_mg_w_ref.pdf (grudzień 2021)
- [122] Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/REK/RP_250_2014_Tecfidera.pdf (grudzień 2021)
- [123] Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2017 z 12 czerwca 2017 roku (fumaran dimetylu)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_205_170612_opinia_153_dimethylis_fumaras_of_f_label.pdf (grudzień 2021).
- [124] Opinia Rady Przejrzystości nr 154/2017 z 12 czerwca 2017 roku (peginterferon beta-1a)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_206_170612_opinia_154_peginterferonum_beta_1a_off_label.pdf (grudzień 2021).
- [125] Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2017 z 12 czerwca 2017 roku (teryflunomid)
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_204_170612_opinia_152_teriflunomidum_off_label.pdf (grudzień 2021).
- [126] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Aubagio
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/SRP/U_12_138_150413_stanowisko_50_Aubagio_teriflunomide_w_ref.pdf (grudzień 2021).
- [127] Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf (grudzień 2021).
- [128] PBAC, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf> (grudzień 2021)
- [129] PBAC, Glatiramer acetate, Copaxone, Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting.
- [130] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [131] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [132] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [133] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021)
- [134] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021)
- [135] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, march 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [136] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2014 PBAC Meeting Public Summary Document <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf> (grudzień 2021).
- [137] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2013, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [138] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2016, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [139] PBAC, Aubagio, November 2012, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [140] PBAC, Aubagio, July 2013, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).

- [141] PBAC, Aubagio, November 2016, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (grudzień 2021).
- [142] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en> (grudzień 2021).
- [143] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%2C%202021_For%20posting.pdf (grudzień 2021)
- [144] CADTH, Common Drug Review, Rebif, Interferon beta-1a, July-August, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rebif_Aug-19-13.pdf (grudzień 2021).
- [145] CADTH, Common Drug Review, Plegridy, Pegylated interferon beta-1a, November-December, 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf (grudzień 2021).
- [146] CADTH, Common Drug Review, Copaxone, Glatiramer Acetate, September-November, 2009 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_comoplete_Copaxone_November-27-2009%20.pdf (grudzień 2021).
- [147] CADTH, Common Drug Review, Glatect, Glatiramer Acetate, July, 2016 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510_complete_Glatect-Jul-27-e.pdf (grudzień 2021).
- [148] CADTH, Common Drug Review, Tecfidera, Dimethyl fumarate, July-September, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf (grudzień 2021).
- [149] CADTH, Common Drug Review, Aubagio, Teriflunomide, June 2014 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf (grudzień 2021).
- [150] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10557/documents> (grudzień 2021).
- [151] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA527] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/chapter/1-Recommendations> (grudzień 2021)
- [152] Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA624] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/chapter/1-Recommendations> (grudzień 2021).
- [153] NICE, Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. TA320, 27 August 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/chapter/1-Guidance> (grudzień 2021).
- [154] NICE, Teriflunomide for the treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. TA303, 22 January 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/chapter/1-Guidance> (grudzień 2021).
- [155] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf> (grudzień 2021).
- [156] SMC, Copaxone, Glatiramer Acetate, December 2015 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glatiramer-acetate-copaxone-abbreviatedsubmission-110815/> (grudzień 2021).
- [157] SMC, Tecfidera, Dimethyl Fumarate, April 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dimethyl-fumarate-tecfidera-fullsubmission-88613/> (grudzień 2021).
- [158] SMC, Teriflunomide, Aubagio, January 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriflunomide-aubagio-fullsubmission-94014/> (grudzień 2021).
- [159] SMC, Scottish Medicines Consortium, Plegridy®. SMC 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/peginterferon-beta-1a-plegridy-fullsubmission-101814/> (grudzień 2021).
- [160] SMC, Scottish Medicines Consortium, Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). SMC 2003 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-avonex-abbreviatedsubmission-5803/> (grudzień 2021).
- [161] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1a (Rebif®). SMC 2012 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-rebif-nonsubmission-82512/> (grudzień 2021).
- [162] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1b (Betaferon®). SMC 2007 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon_beta_1b_betaferon____345-07_.pdf (grudzień 2021).
- [163] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ofatumumab-kesimpta/> (grudzień 2021).

- [164] AWMSG, Peginterferon beta-1a (Plegridy), reference no. 2013, <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-peginterferonbeta-1a-plegridy-2013/> (sierpień 2021). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/peginterferon-beta-1a-plegridy1/> (grudzień 2021)
- [165] AWMSG, Dimethyl fumarate (Tecfidera), reference no. 491, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dimethyl-fumarate-tecfidera/> (grudzień 2021).
- [166] AWMSG, teriflunomide (Aubagio); reference no. 565; <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/teriflunomide-aubagio/> (grudzień 2021).
- [167] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (grudzień 2021).
- [168] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/glatiramer-acetate-copaxone/> (grudzień 2021).
- [169] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/interferon-beta-1a-avonex/> (grudzień 2021).
- [170] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Interferon beta-1a (Rebif®). For the treatment of patients with a single demyelinating event with an active inflammatory process. May 2012 <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-interferon-beta-1a-rebif-1510/> (grudzień 2021).
- [171] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 10 octobre 2001. Rebif 22 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12 (grudzień 2021).
- [172] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 5 octobre 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679419/fr/avonex (grudzień 2021).
- [173] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 18 décembre 2002. AVONEX 30 µg (6 MUI) https://www.has-sante.fr/jcms/c_399738/fr/avonex (grudzień 2021).
- [174] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 6 mars 2002. REBIF 22 µg, REBIF 44 https://www.has-sante.fr/jcms/c_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12 (grudzień 2021).
- [175] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. REBIF 22 µg REBIF 44 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12 (grudzień 2021).
- [176] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 novembre 2009. REBIF 22 µg/0,5 ml, REBIF 44 µg/0,5 ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_883291/fr/rebif (grudzień 2021).
- [177] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010 , Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL https://www.has-sante.fr/jcms/c_971048/fr/avonex (grudzień 2021).
- [178] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010, Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 30 December 2006 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). REBIF 22 µg/0.5 mL solution for injection; REBIF 44 µg/0.5 mL solution for injection https://www.has-sante.fr/jcms/c_970613/fr/rebif (grudzień 2021).
- [179] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 octobre 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1118591/fr/rebif (grudzień 2021).
- [180] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 juin 2012. REBIF 8,8 µg / 22 µg; REBIF 44 µg https://www.has-sante.fr/jcms/c_1277882/fr/rebif (grudzień 2021).
- [181] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans à compter du 9 août 1999 - (J.O. du 14 octobre 1999): BETAFERON 250 µg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant (grudzień 2021).
- [182] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 octobre 2006. BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI) https://www.has-sante.fr/jcms/c_455147/fr/betaferon (grudzień 2021).

- [183] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting on 09 August 2007 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). BETA FERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), https://www.has-sante.fr/jcms/c_970607/fr/betaferon (grudzień 2021).
- [184] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. BETA FERON 250 microgrammes/ml, https://www.has-sante.fr/jcms/c_1742487/fr/betaferon (grudzień 2021).
- [185] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 21 July 2010. EXTAVIA 250 microgram/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_971045/fr/extavia (grudzień 2021).
- [186] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2626675/fr/extavia (grudzień 2021).
- [187] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 20 novembre 2002. COPAXONE 20 mg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28 (grudzień 2021).
- [188] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009. COPAXONE 20 mg/mL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone_ct_5615.pdf (grudzień 2021).
- [189] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 6 April 2011. COPAXONE 20 mg/ml https://www.has-sante.fr/jcms/c_970611/fr/copaxone (grudzień 2021).
- [190] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 22 juin 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658573/fr/copaxone https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf (grudzień 2021).
- [191] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19121_KESIMPTA_PIC_INS_AvisDef_CT19121_EPI728.pdf (grudzień 2021).
- [192] HAS, Transparency Committee Opinion, Plegridy (peginterferon beta-1a), April 2015 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques (grudzień 2021).
- [193] HAS, Transparency Committee Opinion, Tecfidera (dimethyl fumarate), May 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques (grudzień 2021).
- [194] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 March 2014 https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur (grudzień 2021).
- [195] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 octobre 2016 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722045/fr/aubagio (grudzień 2021).
- [196] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 2 OCTOBRE 2019 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117100/fr/aubagio (grudzień 2021).
- [197] HAS, Transparency Committee Opinion, Rebif (interferon beta-1a), 11 Janvier 2017 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742053/fr/rebif (grudzień 2021).
- [198] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (grudzień 2021).
- [199] SBU, <http://www.sbu.se/sv/> (grudzień 2021).
- [200] G-Ba Tecfidera, Dimethylfumarat, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse> (grudzień 2021).
- [201] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/beschluesse> (grudzień 2021).
- [202] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).
- [203] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).
- [204] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [205] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).

- [206] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).
- [207] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2021).
- [208] Opinia Rady Przejrzystości nr 105/2020 z dnia 11 maja 2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_19_138_200511_o_105_teriflunomidum_off_label_cykl.pdf (grudzień 2021).
- [209] Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2020 z dnia 11 maja 2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_19_139_200511_o_106_dimethylis_fumaras_off_label_cykl_zacz.pdf (grudzień 2021).
- [210] Opinia Rady Przejrzystości nr 107/2020 z dnia 11 maja 2020 roku https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_19_140_200511_o_107_peginterferonum_beta-1a_off_label_cykl_zacz.pdf (grudzień 2021).
- [211] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/dimethyl-fumarate-psd-november-2019.pdf> (grudzień 2021).
- [212] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243409/fr/plegridy (sierpień 2021).
- [213] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19092_TECFIDERA_PIS_RCP_AvisDef_CT19092.pdf (grudzień 2021).
- [214] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J i wsp. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2021, 55: 103162.
- [215] Olek MJ, Mowry E. Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2021. <https://www.uptodate.com/contents/initial-disease-modifying-therapy-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults#H35> (grudzień 2021).
- [216] Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648. Published 2021 Aug 18. doi:10.1177/17562864211039648.
- [217] G-Ba https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5135/2021-11-19_IQWiG-Beauftragung_AM.pdf (grudzień 2021).
- [218] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7501-125-2021-zlc> (grudzień 2021).

8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ofatumumabem w ramach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny modyfikacji programu lekowego B.29 [3]. Zmiany wynikające z dodania zapisów dla ofatumumabu wyłuszczone w tekście.	13
Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego i możliwe czynniki ochronne.....	17
Tabela 3. Objawy stwardnienia rozsianego [6], [19], [27].	18
Tabela 4. Częstość objawów stwardnienia rozsianego w zależności od momentu wystąpienia w przebiegu choroby [31].	19
Tabela 5. Porównanie kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego McDonalda z 2010 roku [6], [34] oraz najnowszych kryteriów McDonalda z 2017 roku [35].	24
Tabela 6. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego [36], [99].	28
Tabela 7. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych [99].	29
Tabela 8. Niekorzystne i korzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [6], [24].	31
Tabela 9. Chorobowość stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców według regionu świata w 2013 i 2020 roku [47].	33
Tabela 10. Zgony, chorobowość i lata życia skorygowane o niepełnosprawność w 2016 roku dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowane dla wybranych krajów europejskich na podstawie opracowania GBD [48].	34
Tabela 11. Zapadalność i chorobowość na stwardnienie rozsiane w wybranych krajach w 2020 roku na podstawie Atlasu SM [49].	34
Tabela 12. Odsetek pacjentów z poszczególnymi postaciami SM w momencie rozpoznania w poszczególnych regionach świata, na podstawie Atlasu SM [49].	35
Tabela 13. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce na podstawie różnych źródeł.	36
Tabela 14. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) [68].	37
Tabela 15. Procentowy udział poszczególnych postaci SM w Polsce [62], [63], [64], [65], [66].	38
Tabela 16. Średnie całkowite roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta, w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (dane z 2015 roku) [74].	42
Tabela 17. Dawkowanie aktualnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii stwardnienia rozsianego stosowanych w Polsce [83].	50
Tabela 18. Kryteria włączenia do programów lekowych B.29 i B.46, w ramach których finansowane są w Polsce leki modyfikujące przebieg choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [2].	52
Tabela 19. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (grudzień 2021) opublikowanych od 2015 roku.	55
Tabela 20. Oceniana interwencja wnioskowana (ofatumumab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory* w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2021 roku). .	77
Tabela 21. Ocenia interwencja wnioskowana (ofatumumab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu rzutowych postaci SM (grudzień 2021 roku).	82
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego [®] (ofatumumab roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) [1].	102
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex [®] (interferon beta-1a) [202] oraz Betaferon [®] (interferon beta-1b) [203].	105
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone [®] (ocatan glatirameru) [204] oraz Tecfidera [®] (fumarany dimetylu) [205]	114

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [206] oraz Aubagio® (teryflunomid) [207].
..... 122

Spis rysunków

Rysunek 1. Podstawowe postaci stwardnienia rozlanego (SM) [7], [16]. 16

Rysunek 2. Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 dla SM [69], [71], [72], [73], [100]. Dane z Uchwał Rady NFZ obarczone błędem (np. pacjent stosujący dwa leki w roku uwzględniany jest podwójnie). 38

Rysunek 3. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozlanym, którzy byli leczeni poszczególnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w latach 2018-2020, w ramach programu lekowego B.29 (w zestawieniu nie uwzględniono alametuzumabu, ponieważ aktualnie jest refundowany w ramach programu lekowego B.46) [71], [73], [100]. 39

Rysunek 4. Liczba świadczeń (w tysiącach – słupki) oraz wartość refundacji świadczeń (w mln zł – linia ciągła) dla pacjentów z rozpoznaniem G35 - stwardnienie rozlane w latach 2013–2019 w Polsce, z wyłączeniem substancji czynnych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozlanego – dane z opracowania „NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozlane” [103]. 43

Rysunek 5. Wartość refundacji (w mln zł) substancji czynnych refundowanych w programach lekowych stwardnienia rozlanego B.29 i B.46 w Polsce, w latach 2013–2019– dane z opracowania „NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozlane” [103]. 44

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KESIMPTA®

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego® (ofatumumab roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) [1].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA52
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Kesimpta 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 20 mg ofatumumabu w 0,4 ml roztworu (50 mg/ml). Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w mysiej linii komórkowej (NS0) metodą rekombinacji DNA. <u>Postać farmaceutyczna:</u> Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz Sensoready) Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego oraz bezbarwny do lekko brązowawożółtego.
Mechanizm działania	Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 (IgG1) anty-CD20. Częsteczka CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną z ekspresją na limfocytach B od etapu pre-B po dojrzałe limfocyty B. Ponadto, ekspresję cząsteczki CD20 obserwuje się na niewielkim odsetku aktywowanych limfocytów T. Wiązanie się ofatumumabu z CD20 indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20, przede wszystkim w mechanizmie cytotoxycytności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC) oraz, w mniejszym stopniu, w mechanizmie cytotoxycytności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Wykazano, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez ofatumumab
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kesimpta jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis, RMS</i>) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób neurologicznych. Dawkowanie Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym: - dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie - kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4. <u>Pominięcie dawki</u> W razie pominięcia wstrzyknięcia należy podać je tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Następne dawki należy podać, zachowując zalecane odstępy. <u>Specjalne populacje pacjentów</u> <u>Dorośli w wieku powyżej 55 lat</u> Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z SM w wieku powyżej 55 lat. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można uznać, że u pacjentów w wieku powyżej 55 lat dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna. <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kesimpta u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.
Sposób podawania	Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta we wstrzyknięciu podskórnym.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
	<p>Do typowych miejsc wstrzyknięć podskórnych należą brzuch, udo i zewnętrzna górna część ramienia.</p> <p>Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego.</p> <p>Szczegółową instrukcję podawania produktu zamieszczono w ulotce dla pacjenta</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p> <p>Ciężka aktywna infekcja do czasu jej ustąpienia.</p> <p>Znany aktywny nowotwór złośliwy.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><i>Identyfikowalność</i></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><i>Reakcje związane ze wstrzyknięciem</i></p> <p>Należy poinformować pacjentów, że mogą wystąpić reakcje związane ze wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe), przeważnie w ciągu 24 godzin i głównie po pierwszym wstrzyknięciu. W badaniach klinicznych nad RMS stwierdzano jedynie ograniczone korzyści ze stosowania premedykacji steroidami. Jeśli wystąpią reakcje związane ze wstrzyknięciem, można stosować leczenie objawowe. W związku z tym stosowanie premedykacji nie jest konieczne.</p> <p>Objawy reakcji w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe) obserwowane w badaniach klinicznych obejmowały rumień, obrzęk, swędzenie i ból.</p> <p>Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem odpowiednio przeszkolonej osoby należącej do fachowego personelu medycznego.</p> <p><i>Zakażenia</i></p> <p>Zaleca się ocenę stanu odporności pacjenta przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Na podstawie sposobu działania i dostępnego doświadczenia klinicznego ofatumumab może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń.</p> <p>Należy odroczyć podanie produktu u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia.</p> <p>Nie wolno podawać ofatumumabu pacjentom w stanie silnie obniżonej odporności (np. ze znaczną neutropenią lub limfopenią).</p> <p><i>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</i></p> <p>Ponieważ u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20, innymi lekami stosowanymi w SM i ofatumumabem podawanym w znacznie większych dawkach we wskazaniach onkologicznych obserwowano zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) powodujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy, PML</i>), lekarze powinni zwracać uwagę na występowanie PML w wywiadzie oraz wszelkie objawy kliniczne lub wyniki badań obrazowych MRI (obrazowanie rezonansem magnetycznym), które mogą sugerować PML. W razie podejrzenia PML, leczenie ofatumumabem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML.</p> <p><i>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</i></p> <p>U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 występowała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach powodowało piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.</p> <p>Pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie należy leczyć ofatumumabem.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku WZW B. W ramach niezbędnego minimum, badania przesiewowe powinny obejmować sprawdzenie obecności antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb). Można je uzupełnić badaniami innych właściwych markerów zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjenci z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg lub HBcAb) powinni skonsultować się ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz powinni być monitorowani i leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi, aby zapobiec reaktywacji zapalenia wątroby typu B.</p> <p><i>Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności</i></p> <p>Nie wolno leczyć pacjentów w stanie ciężkiego osłabienia odporności do czasu ustąpienia takiego stanu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z ofatumumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów w objawowym leczeniu rzutów.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
	<p style="text-align: center;"><i>Szczepienia</i></p> <p>Wszystkie szczepienia należy podać według wytycznych dotyczących immunizacji przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ofatumumabu w przypadku szczepionek żywych i żywych atenuowanych oraz, gdy tylko jest to możliwe, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem podawania ofatumumabu w przypadku szczepionek inaktywowanych.</p> <p>Ofatumumab może zaburzać skuteczność szczepionek inaktywowanych. Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi po terapii ofatumumabem. Nie zaleca się podawania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych podczas leczenia ani po zakończeniu leczenia do czasu odnowy limfocytów B. Mediana czasu do powrotu limfocytów B do dolnej granicy normy (LLN, zdefiniowanej jako 40 komórek / μl) lub wartości wyjściowej wynosi 24,6 tygodnia po zaprzestaniu leczenia, na podstawie danych z badań III fazy.</p> <p><i>Szczepienie niemowląt, których matki w okresie ciąży leczono ofatumumabem</i></p> <p>Niemowlętom, których matki były leczone ofatumumabem w okresie ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem u nich powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko ze strony szczepionek żywych lub żywych atenuowanych. Szczepionki inaktywowane można podawać według wskazań przed ustąpieniem deplecji limfocytów B, należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej na szczepienie, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby stwierdzić, czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zawartość sodu</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Ireland Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Ballsbridge Dublin 4 Irlandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1532/001-004
Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 marca 2021
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARYTORY DLA OFATUMUMABU

Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [202] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [203].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: interferony Kod ATC: L03 AB07	Grupa farmakoterapeutyczna: cytokiny, Interferony Kod ATC: L03 AB 08
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Roztwór do wstrzykiwań, klarowny i bezbarwny roztwór. Każda ampułko-strzykawka (lub wstrzykiwacz półautomatyczny wypełniony do jednorotnego użytku) o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a. Stężenie wynosi 30 mikrogramów na 0,5 ml. 30 mikrogramów produktu AVONEX® zawiera 6 milionów j.m. (jednostek międzynarodowych) aktywności przeciwwirusowej według Międzynarodowego Standardu dla Interferonu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie jest znana aktywność według innych standardów.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej. Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu. Betaferon® zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w 1 fiolece. * wytwarzany techniką inżynierii genetycznej przez szczep Escherichia coli.
Mechanizm działania	Produkt AVONEX® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzone stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem AVONEX®. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu AVONEX®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu AVONEX® w SM odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM nie została do końca ustalona.	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. 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 wewnętrznego.

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
Wskazania do stosowania	<p>Produkt AVONEX® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozlanego (SM) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów. • pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozlanego. <p>Produkt AVONEX® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM.</p>	<p>Betaferon® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozlanego; - pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; - pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli:</u> W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozlanego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.</p> <p>Dostosowywanie dawki: Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem AVONEX® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutyżony wraz z pozostałym w strzykawce produktem AVONEX®. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu AVONEX®. Te objawy zwykle występują przez pierwsze</p>	<p>Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozlanego.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> 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. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. 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.</p> <p>Schemat zwiększania dawki*</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]																
	<p>kilka miesięcy leczenia. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AVONEX® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX® u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna, niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1., 3., 5.</td> <td>62,5 mikrogramów</td> <td>0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>7., 9., 11.</td> <td>125 mikrogramów</td> <td>0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>13., 15., 17.</td> <td>187,5 mikrogramów</td> <td>0,75 ml</td> </tr> <tr> <td>19., 21., 23. i następne</td> <td>250 mikrogramów</td> <td>1,0 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Dzień leczenia	Dawka	Objętość	1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml	7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml	13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml	19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml	<p>*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.</p> <p>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®.</p>
Dzień leczenia	Dawka	Objętość																
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml																
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml																
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml																
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml																
Sposób podawania	<p>Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.</p>	<p>Do wstrzyknięcia podskórnego. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w ChPL.</p>																
Przeciwwskazania	<p>Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.</p>	<p>- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>																

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
	Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi	<ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi. – Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Produkt AVONEX® należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi objawów depresji i (lub) myśli samobójczych.</p> <p>Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem AVONEX®. Produkt AVONEX® należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z napadami drgawkowymi w przeszłości, pacjentom, którym podaje się leki przeciwpadaczkowe zwłaszcza jeśli, padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć przeprowadzanie częstych kontroli lekarskich podając produkt AVONEX® pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>, 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</p>	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włóscinkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> W czasie stosowania produktu Betaferon® rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u> Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon® powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę odpornej na leczenie. Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).</p> <p><u>Badania laboratoryjne</u> 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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
	<p>rozmaie 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 AVONEX®.</p> <p><u>Zespół nerczycowy:</u> 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. <i>collapsing FSGS</i>), 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 AVONEX®.</p> <p>Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności innych produktów leczniczych uszkodzających wątrobę. Nie określono addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu). Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkodzającymi wątrobę. Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia produktem AVONEX®.</p> <p>Objawy grypopodobne związane z leczeniem produktem AVONEX® mogą pogorszyć stan zdrowia pacjentów z chorobami serca.</p> <p>Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych. Podczas leczenia produktem AVONEX® oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze SM, zalecane jest również wykonanie pełnego obrazu białokrwinkowego krwi obwodowej, liczby płytek i badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać wzmożonej kontroli pełnej</p>	<p>AspAT, AIAT 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.</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> 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.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u> Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.</p> <p><u>Zespół nerczycowy</u> 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. <i>collapsing FSGS</i>), 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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
	<p>krwi obwodowej z różnicowym rozpoznaniem płytek krwi. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX®. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają in vitro aktywność interferonu beta-1a. Przeciwciała neutralizujące są związane ze zmniejszeniem in vivo biologicznego działania produktu AVONEX® i mogą być związane z obniżeniem skuteczności klinicznej. Ocenia się, że częstość wytwarzania przeciwciał neutralizujących osiąga stały poziom po 12 miesiącach leczenia. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX® do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące. Stosowanie różnych metod oznaczania w surowicy przeciwciał neutralizujących interferony ogranicza możliwość porównania antygenowości różnych produktów.</p>	<p>pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczykowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Betaferon®.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u> 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.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> - TMA) i niedokrwistość hemolityczna (ang. <i>haemolytic anaemia</i> - HA) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> - TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznikowego (ang. <i>hemolytic-uremic syndrome</i> - 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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
		<p>produktem Betaferon®, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w przypadku TMA rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Betaferon®.</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać stosowanie produktu Betaferon® i podjąć odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon®, obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon®. Jeżeli powstaną zmiany wielogniskowe, Betaferon® należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon®, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon®. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku, – zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu. <p>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.</p> <p><u>Immunogenność</u> 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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
		<p>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. <i>clinically definite multiple sclerosis</i>-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.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. P rins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [202]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [203]
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010 EU/1/95/003/011 EU/1/95/003/012
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	Nie dotyczy.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) [204] oraz Tecfidera® (fumaran dimetylu) [205]

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące Kod ATC: L03AX13	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące Kod ATC: L04AX07
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L.</p> <p>1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.</p> <p>* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 - 9000 daltonów. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.</p>	<p>Kapsułka dojelitowa, twarda <u>Tecfidera® 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p> <p><u>Tecfidera® 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p>
Mechanizm działania	Mechanizm dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.	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. (<i>erythroid derived 2</i>) 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]).
Wskazania do stosowania	Produkt Copaxone® jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>) (ważne informacje na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona przedstawiono w ChPL). Produkt Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.	Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego przedstawiono w ChPL)
Dawkowanie	Leczenie produktem Copaxone® powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.	Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dawkowanie

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
	<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><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> 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>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.</p> <p>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.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> 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.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> 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.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera® u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono ChPL, ale 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.</p>
Sposób podawania	<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,</p>	<p>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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
	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.	
Przeciwwskazania	<p>Produkt Copaxone® jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, 	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Podezrenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Produkt Copaxone® należy podawać jedynie podskórnym. 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. 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 zadecyduje 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</p>	<p><u>Badania krwi/analizy laboratoryjne</u> 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 $< 0,5 \times 10^9/l$).</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
	<p>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). 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>Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>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.</p> <p>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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
		<p>można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią. Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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 niezborność 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®.</p> <p>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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
		<p>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.</p> <p><u>Cieężkie zaburzenia nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Cieężka czynna choroba układu pokarmowego</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Nagłe zaczerwienienie skóry</u> 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 nieznosnym 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.</p> <p><u>Reakcje anafilaktyczne</u> Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
		<p>Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczyńioworuchowy, 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.</p> <p><u>Zakażenia</u> 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 ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML.</p> <p><u>Zakażenia półpaścem</u> 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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
		<p><u>Zespół Fanconiego</u> 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). Progresa 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.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Niemcy	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12562	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
Procedura rejestracyjna	NAR (narodowa)	EMA (centralna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	-	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	-	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i	-	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP,

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [204]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [205]
skutecznego stosowania produktu leczniczego		<p>przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [206] oraz Aubagio® (teryflunomid) [207].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony Kod ATC: L03AB13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA31
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.</p> <p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania domięśniowego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p>	<p>Tabletka powlekana (tabletki).</p> <p>Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.</p> <p>Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. Substancje pomocnicze o znany działaniu: każda tabletka zawiera 72 mg laktozy jednowodnej oraz 0,3 mg sodu.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 94® mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 125® mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.</p> <p>*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej.</p>	
Mechanizm działania	<p>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 (SM) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tylko częściowo poznana</p>	<p>Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i>, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego</p>	<p>Produkt leczniczy AUBAGIO® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>) o przebiegu rzutowo-</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]																
		ustępującym. (ważne informacje dotyczące populacji, dla której została określona skuteczność leku przedstawiono w ChPL).																
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Produkt Plegridy® można podawać podskórnie 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 pegyłowanymi i niepegyłowanymi interferonami).</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u> 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).</p> <p><u>Droga podskórna</u> Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy)</p> <p>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi podskórnej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość mikrogramach)</th> <th>Kolor etykiety na ampułko-strzykawce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>pomarańczowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>niebieski</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>niebieski</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p>	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość 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)	niebieski	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> 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><u>Zaburzenia czynności nerek</u> 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.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> 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.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> 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.</p>
Dawka	Czas podania dawki*	Ilość 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)	niebieski															

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]																
	<p>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).</p> <p>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi domięśniowej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość (w mikrogramach)</th> <th>Zacisk do stosowania dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>Żółty</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>Fioletowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>Zaciski nie są wymagane</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p> <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.</p> <p>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 	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki	Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty	Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane	
Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki															
Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty															
Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy															
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane															

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek peginterferonu beta-1a w odstępie krótszym niż 7 dni.</p> <p>Populacje specjalne</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> 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><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano stosowania peginterferonu beta-1a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> 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>	
Sposób podawania	<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.</p> <p>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> <p><u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u> Po wyjściu 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</p>	<p>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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	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	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Uszkodzenie wątroby</u> 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.</p> <p><u>Depresja</u> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy</p>	<p>Monitorowanie</p> <p><u>Przed rozpoczęciem leczenia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie tętnicze krwi; • aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT); • morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi. <p><u>Podczas leczenia</u></p> <p>Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie tętnicze krwo - sprawdzać okresowo, • aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT) o aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać każdorazowo co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie każdorazowo co 8 tygodni lub w zależności od

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>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.</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości</u> 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.</p> <p><u>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</u> 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.</p> <p><u>Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej</u> 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.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p><u>Zespół nerczycowy (efekt klasy)</u> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez</p>	<p>klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jądłowstręt czy żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość AIAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologię krwi, w tym wzór osadkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia. <p><u>Procedura przyspieszonej eliminacji</u> 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.</p> <p><u>Wpływ na wątrobę</u> U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6. miesięcy leczenia. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli podejrzewa się uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby i (lub) którzy spożywają znaczne ilości alkoholu, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich ściśle monitorować w celu wykrycia objawów choroby wątroby.</p> <p><u>Hipoproteinemiam</u> 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.</p> <p><u>Cięśnienie tętnicze krwi</u> Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. 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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe 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 nerczykowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania peginterferonu beta-1a.</p> <p><u>Ciężka niewydolność nerek</u> Należy zachować ostrożność podając peginterferon beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>Thrombotic microangiopathy</i> 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.</p> <p><u>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</u> 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</p>	<p><u>Zakażenia</u> 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.</p> <p><u>Reakcje ze strony układu oddechowego</u> Śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial lung disease</i>, 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.</p> <p><u>Zaburzenia hematologiczne</u> Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej (patrz punkt 4.8). 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</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>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.</p> <p><u>Napady drgawkowe</u> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.</p> <p><u>Choroba serca</u> 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.</p> <p><u>Immunogenność</u> 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</p>	<p>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.</p> <p><u>Reakcje skórne</u> Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) zgłaszano również bardzo rzadko przypadki polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). W przypadku wystąpienia wrzodzącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Lyella), 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.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u> 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.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
	<p>rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) ani na progresję niepełnosprawności).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> 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.</p> <p><u>Zawartość sodu</u> Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”</p>	<p><u>Szczepienie</u> 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.</p> <p><u>Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne</u> 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 SM 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</p> <p><u>Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO® lub leczenia produktem AUBAGIO® na inną terapię</u> 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 SM mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji (t1/2z) wynosiła</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
		<p>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 miesiący; 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.</p> <p><u>Laktoza</u> 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.</p> <p><u>Sód</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p><u>Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych</u> 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.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Sanofi-Aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
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	EU/1/13/838/001 EU/1/13/838/002 EU/1/13/838/003 EU/1/13/838/004 EU/1/13/838/005
Procedura rejestracyjna	EMA (centralna)	EMA (centralna)

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [206]	Teryflunomid (Aubagio®) [207]
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 marca 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. 	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie. <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien uzgodnić program edukacyjny z właściwymi władzami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i uzgodnieniu z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy AUBAGIO znajduje się w obrocie, zarówno w chwili wprowadzenia na rynek jak później, wszyscy lekarze, którzy będą wykorzystywać produkt leczniczy AUBAGIO w swojej praktyce otrzymają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) • Materiały edukacyjne dla lekarzy • Karty edukacyjne dla pacjentów.

9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Ofatumumab (Kesimpta®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
Autorzy	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	8.12.2021

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogenezą	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5. i 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja).
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1. i rozdział 3.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.

<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 3.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4./nie dotyczy.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.