

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



PONESIMOD (PONVORY®) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 16 grudnia 2021 roku

W dniu 2 sierpnia 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.30.2022.TG.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą	12
2.2.1. Świat i Europa	12
2.2.2. Polska	12
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	15
2.4. Rozpoznanie i diagnostyka	17
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	19
2.5.1. Objawy i przebieg choroby	19
2.5.2. Jakość życia pacjentów	23
2.6. Metody leczenia	25
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	31
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	34
3.1. Leczenie modyfikujące przebieg choroby	34
3.2. Leczenie w dobie pandemii COVID-19	38
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	39
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	39
4.2. Rekomendacje finansowe	42
4.3. Program lekowy B.29	43
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	48
5.1. Liczba leczonych pacjentów z RRMS	48
5.2. Najczęściej stosowane leki w ramach PL B.29	49
5.3. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29	51
5.4. Liczba pacjentów zaprzestających leczenia w ramach PL B.29	52
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	53
6.1. Populacja docelowa	53
6.2. Interwencja	53
6.3. Komparatory	53

6.4.	Punkty końcowe	54
6.5.	Metodyka	54
7.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	55
7.1.	Ponesimod.....	55
8.	CHARAKTERYSTYKA KOMPparatorów	60
8.1.	Teryflunomid.....	60
8.2.	Fumaran dimetylu.....	62
8.3.	Octan glatirameru	64
8.4.	Interferon beta-1a (podawany podskórnie).....	66
8.5.	Interferon beta-1a (podawany domięśniowo)	69
8.6.	Interferon beta-1b	71
8.7.	Peginterferon beta-1a.....	74
9.	BIBLIOGRAFIA	76
10.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	84
ANEKS A.	KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE MCDONALDA	86
ANEKS B.	ROZSZERZONA SKALA NIESPRAWNOŚCI (EDSS)	87

Indeks skrótów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (<i>Cerebrospinal fluid</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FSIQ-RMS	Kwestionariusz oceny zmęczenia i jego wpływu na jakość życia w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (<i>Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis</i>)
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>disease-modifying therapies</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino-zależne (np. zmiany)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFNB	Interferon beta
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSFC	Złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PL	Program lekowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
S1P	Modulator receptora fosforanu sfingozyny1 (<i>sphingosine-1-phosphate</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory®) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

1.2. Uzasadnienie celu analiz

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*, łac. *sclerosis multiplex*) jest postępującą i aktywną chorobą neurologiczną, która najczęściej dotyka młodych pacjentów – najczęściej między 20. a 40. rokiem życia. Średni wiek zachorowania na MS to zaledwie 32 lata. Na całym świecie na MS choruje 2,8 mln osób, w Polsce jest to około 44 tysiące chorych. Nieleczona choroba doprowadza po 15–20 latach do zaniku zdolności chodzenia [1–3]. Najczęstszą postacią choroby – występującą nawet u 80% pacjentów z MS – jest postać rzutowo-remisyjna (RRMS, ang. *relapsing-remitting MS*), którą charakteryzują pojawiające się nowe objawy neurologiczne w formie rzutów (m.in. zaburzenia widzenia i zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, niedowład kończyn dolnych, zaburzenia kontroli zwieraczy, zaburzenia poznawcze), a po nich następuje względna stabilizacja stanu chorego (całkowite lub częściowe ustąpienie objawów), aż do wystąpienia kolejnych pogorszeń [4, 5]. Brak odpowiednio skutecznego leczenia RRMS zwiększa ryzyko konwersji tej postaci do gorzej rokującej,

wtórnie postępującej postaci MS (SPMS; ang. *secondary progressive MS*), w której postęp niesprawności ma charakter stały [55, 56].

Obciążenie społeczno-ekonomiczne spowodowane przez MS jest znaczne, co wynika m.in. ze zwiększonego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i powiązanych kosztów bezpośrednich ponoszonych w przypadku nawrotów choroby [6, 7]. Poza kosztami bezpośrednimi związanymi z leczeniem MS ponoszone są także koszty pośrednie związane m.in. ze zwiększoną absencją zawodową pacjenta i koniecznością korzystania ze świadczeń rentowych. W roku 2020 wydano około 370 nowych i ponad 2 tysiące ponownych orzeczeń rentowych wynikających z rozpoznania MS [8, 9]. Ponadto MS wiąże się z dużym obniżeniem jakości życia pacjenta. Najczęściej współistniejącym z MS schorzeniem jest depresja [48]. U pacjentów z MS bardzo powszechne jest również odczucie zmęczenia, które może mieć różne nasilenie i czas trwania i nie wynika zwykle z poprzedzającego nadmiernego wysiłku lub stresu. W przeciwieństwie do osób zdrowych, zmęczenie u pacjentów z MS nie ustępuje całkowicie po odpoczynku i ma charakter przewlekły. Szacunkowo zmęczenie dotyka nawet 80% pacjentów z MS [10].

Nie ma obecnie terapii umożliwiającej całkowite wyleczenie pacjentów z MS, ale istnieje wiele leków określanych jako terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease-modifying therapy*), które mogą zmniejszyć częstość nawrotów, zmniejszyć aktywność choroby i spowolnić postęp niesprawności [11]. W Polsce tego typu terapie są refundowane w ramach dwóch programów lekowych (PL) tj.:

- B.29 obejmującego leczenie I linii pacjentów z RRMS oraz chorych po częściowym niepowodzeniu terapii z programu B.29 oraz
- B.46, który dotyczy osób po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem leków dostępnych w programie B.29 [12].

Programem, w ramach którego leczy się obecnie w więcej pacjentów jest program B.29 (około 15 tysięcy pacjentów, a w programie B.46 około 1900 pacjentów) [13]. Program B.29 obejmuje kilka leków (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid). Poszczególne leki różnią się jednak od siebie mechanizmem działania i drogą podania. Interferony oraz octan glatirameru podawane są w formie iniekcji, a teryflunomid i fumaran dimetylu to leki stosowane doustnie. Wybór konkretnego leczenia uzależniony jest od indywidualnego profilu chorobowego pacjenta. Ponadto istnieją preferencje pacjenta co do stosowania leków w różnych formach ich podania. W środowisku lekarzy postuluje się, aby pula leków dostępnych dla pacjenta z MS była stale zwiększana i obejmowała leki o nowych mechanizmach działania. Dostępność do szerokiej puli leków jest bardzo ważna, bo kiedy jeden lek okazuje się nieskuteczny, natychmiast jest możliwość zamienienia go na inny [14].

W maju 2021 roku EMA zarejestrowała nowy lek w terapii RRMS – ponesimod (produkt leczniczy Ponvory®) będący modulatorem receptora fosforanu sfingozyny1 (S1P; ang. *sphingosine-1-phosphate*). Obecnie program lekowy B.29 nie uwzględnia żadnego leku należącego do grupy modulatorów S1P. Zaletą ponesimodu jest doustne podanie raz dziennie co może mieć szczególnie

znaczenie przy przestrzeganiu zaleceń przyjmowana terapii. Dla porównania, jeden z częściej stosowanych leków doustnych w ramach PL B.29 fumaran dimetylu jest podawany dwa razy dziennie wraz z posiłkiem. Drugi doustny lek z PL B.29 tj. teryflunomid jest dawkowany podobnie jak ponesimod, ale dostępne wyniki badania klinicznego III fazy (OPTIMUM) potwierdzają istotną statystycznie przewagę ponesimodu nad teryflunomidem w odniesieniu do średniorocznej liczby rzutów choroby ($p < 0,001$) oraz do istotnego statystycznie obniżenia poczucia zmęczenia ($p = 0,002$). Dostępne dane długoterminowe z badania fazy II wskazują, że aż 60% pacjentów stosuje ponesimod przez ponad 9 lat – co potwierdza dobrą skuteczność i profil bezpieczeństwa.

Rysunek 1.
Potrzeby pacjentów chorujących na MS



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*, łac. *sclerosis multiplex*) to przewlekłe schorzenie ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzujące się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [4]. Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD–10) MS przypisane jest do kodu G 35 [15].

Biorąc pod uwagę takie cechy jak obraz kliniczny oraz sekwencję występowania objawów wyróżnia się kilka podtypów choroby:

- rzutowo remisyjną postać MS (RRMS, ang. *relapsing-remitting MS*),
- wtórnie postępującą postać MS (SPMS; ang. *secondary progressive MS*),
- pierwotnie postępującą postać MS (PPMS; ang. *primary progressive MS*) [4, 16].

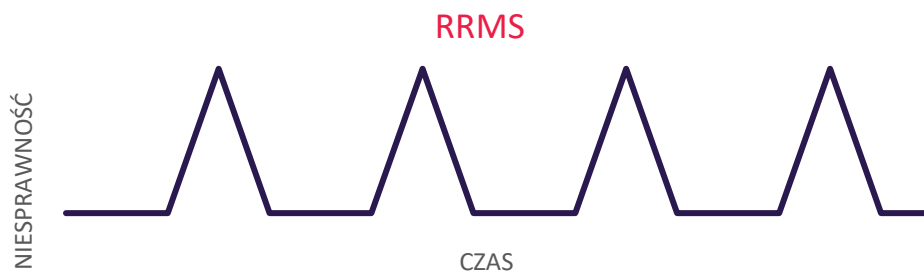
Postać RRMS charakteryzuje się naprzemiennie występującymi okresami rzutu i remisji choroby. Oznacza to, że fazy pogorszenia stanu zdrowia przeplatają się z fazami bezobjawowymi (Rysunek 2). Po rzucie objawy ustępują i nie pozostawiają konsekwencji lub pozostawiają trwałe powikłania neurologiczne o różnym stopniu nasilenia. Jest to najczęściej występująca postać choroby (60–80% wszystkich przypadków MS) [4, 5].

W ciągu dalszego rozwoju RRMS może przechodzić w **postać SPMS**, w której odrębne występowanie okresów aktywnych (rzuty lub aktywne zmiany widoczne w obrazach rezonansu magnetycznego) i bezobjawowych stopniowo zanika, a postęp niesprawności ma już charakter stały (Rysunek 3) [17].

Główną cechą **postaci PPMS** jest stały postęp choroby od początku jej trwania (Rysunek 4). Pojawiające się nowe objawy nie ustępują, a nasilają się w czasie doprowadzając do dysfunkcji organizmu. Postać ta może przebiegać ze sporadycznymi rzutami lub bez. Taki przebieg choroby obserwuje się u około 10% osób żyjących z MS [18].

W klasyfikacji MS wyróżnia się także zespół klinicznie izolowany (**CIS**, ang. *clinically isolated syndrome*) będący wynikiem pojawienia się demielinizacji w jednym lub więcej odcinku OUN. Zdiagnozowanie CIS nie jest jednoznaczne z diagnozą MS, jednak u 85% osób żyjących z MS jest pierwszym objawem choroby. U części pacjentów CIS pozostanie jednorazowym epizodem bez dalszych konsekwencji dla ogólnego ich stanu zdrowia [19, 20].

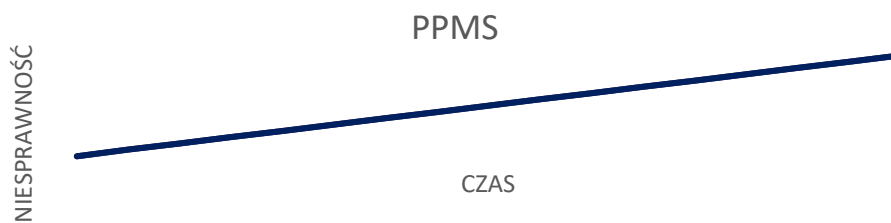
Rysunek 2.
Przebieg RRMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [21])



Rysunek 3.
Przebieg SPMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [21])



Rysunek 4.
Przebieg PPMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [21])



2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.2.1. Świat i Europa

Zgodnie z danymi opracowanymi przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego (MSIF; ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) szacunkowa liczba osób z MS na całym świecie wyniosła w 2020 roku 2,8 miliona. Dla porównania w 2013 roku liczba osób z MS była o 30% niższa. Globalne rozpowszechnienie MS w 2020 roku szacowane było na 36/100 tysięcy osób, a wskaźnik zapadalności na 2,1/100 tysięcy osób/rok [22].

Regionem z największą liczbą osób z MS jest Europa. Według opracowanego przez *European Multiple Sclerosis Platform* raportu „MS BAROMETER 2020”, w 2020 roku na MS chorowało w Europie 1,2 mln osób (rozpowszechnienie w 2020 roku wyniosło 143/100 tys. osób). Badania europejskie wskazują ponadto na przyrost zachorowań o 35% w stosunku do 2017 roku [22, 23]. Z kolei najmniej osób choruje na MS w regionie Zachodniego Pacyfiku (rozpowszechnienie 5/100 tys. osób). Wśród krajów o najwyższym wzroście osób chorych na MS występującym między 2013 i 2020 rokiem są Dania, Niemcy, Wielka Brytania oraz Polska [22].

Średni wiek zachorowania na MS wynosi 32 lata, ponadto na MS dwukrotnie częściej chorują kobiety [22].

2.2.2. Polska

Opublikowane w 2021 roku dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują, że w 2019 roku chorobowość rejestrowana MS wyniosła 44,4 tys. osób [24]. Zgodnie z danymi zawartymi w raporcie opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) w 2019 roku chorobowość rejestrowana MS w Polsce wyniosła 51 540 osób¹ – w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców, liczba pacjentów chorujących na MS wyniosła 134,3. Z kolei zapadalność na MS w 2019 roku wyniosła 2620 osób (wskaźnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. wyniósł 6,83/rok) [25].

W opublikowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizach weryfikacyjnych (AWA) dotyczących oceny wniosków refundacyjnych dwóch leków stosowanych w leczeniu MS podano opinie ekspertów wg których liczba pacjentów z RRMS w Polsce waha się od 15 000 do 51 000, przy czym największa liczba ekspertów podała liczbę około 30 000 pacjentów z RRMS (wartości 15 000 jak i 51 000 pojawiały się w pojedynczych odpowiedziach ekspertów). W raporcie Adamczyk-Sowa 2021 liczbę osób chorujących w 2016 roku na RRMS oszacowano na 29 600 [26]. Według polskich badań pacjenci z RRMS stanowią 66,5–74,2% wszystkich pacjentów

¹ Należy brać pod uwagę różnice w metodologii określania chorobowości i zapadalności przyjętej w raporcie MZ oraz przez NFZ. Dookreślenie „zarejestrowana” w przypadku danych NFZ oznacza że nie jest to chorobowość lub zapadalność określana na podstawie badań epidemiologicznych, lecz wynająca ze zdarzeń zarejestrowanych przez płatnika publicznego.

z MS. Odnosząc dane z badań do liczby wszystkich pacjentów z MS w 2019 roku można oszacować, że liczba pacjentów z RRMS w Polsce to około 30 tysięcy osób (zakres 29 946–32 967; Tabela 2).

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące MS w Polsce

Źródło	Rok	Chorobowość		Zapadalność	
		Liczba pacjentów	Wskaźnik	Liczba pacjentów	Wskaźnik
Raport MZ 2021 [25]	2019	51 540	134,3/100 tys.	2620	6,83/100 tys.
NFZ [24]	2019	44 430*	bd	bd	bd
	2018	43 680*	bd	bd	bd
	2017	43 500*	bd	bd	bd
	2016	42 423	110,39/100 tys.	2412	6,28/100 tys.

*Dane za lata 2017–2019 podano dokładnie jako: 44,3 tys., 43,6 tys. oraz 43,5 tys.

Tabela 2.
Dane dotyczące liczby pacjentów z RRMS w Polsce

Źródło	Lata, z których pochodzą dane	Odsetek pacjentów z RRMS wśród pacjentów z MS	Szacunkowa liczba pacjentów z RRMS
AWA Zeposia [27]	2020	x	27 000–30 000
AWA Ocrevus [28]	2020	x	15 000–51 000
Brola 2016 [29]	2010–2014 (dane obejmują wyłącznie województwa świętokrzyskie)	68,2%	30 301*
Brola 2017 [30]	2010–2015 (obejmują wyłącznie województwa świętokrzyskie)	67,4%	29 946*
Kułakowska 2010 [31]	2008–2009	70,5%	31 323*
Kapica-Topczewska 2018 [32]	2010–2013	68,9–69,3%	30 612–30 790*
Adamczyk-Sowa 2021	2016	x	29 600
Mitosek-Szewczyk 2014 [33]	2008–2009	74,2%	32 967*

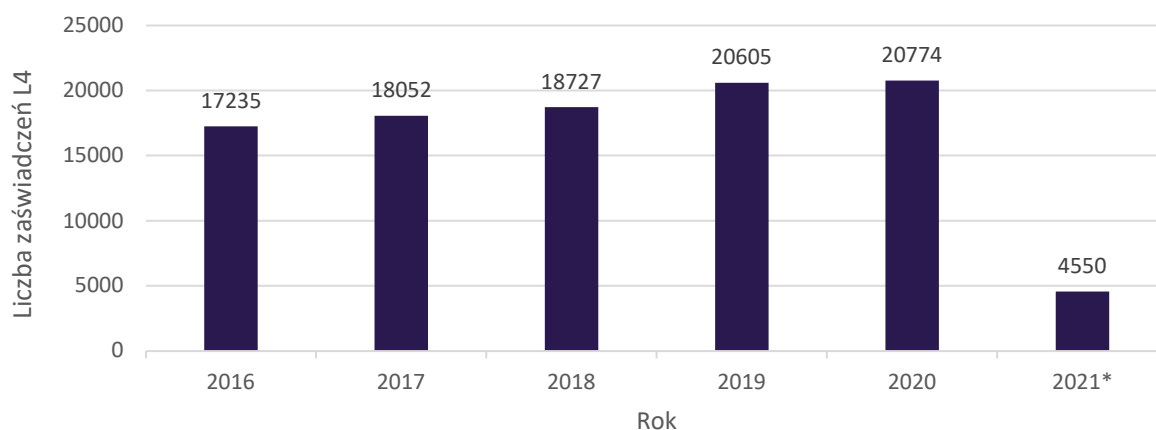
*Obliczono na podstawie przedstawionego odsetka osób z RRMS i liczby wszystkich osób chorych na MS w 2019 roku podanych przez NFZ (44 430 pacjentów).

MS jest chorobą generującą wysokie koszty społeczno-ekonomiczne, które dotyczą samego pacjenta jak również jego rodziny oraz systemu ochrony zdrowia. Poza kosztami bezpośrednimi związanymi z leczeniem MS ponoszone są także koszty pośrednie związane np. ze zwiększoną absencją zawodową pacjenta. Według danych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w całym 2020 roku u osób z rozpoznaniem MS wydano 20 774 zaświadczeń L4 co przełożyło się na blisko 290 tys. dni absencji, podczas gdy w roku 2019 liczba dni absencji była niższa o około 60 tys. (Wykres 1, Wykres 2). Tak wyraźną różnicę między 2020 i 2019 rokiem należy traktować z ostrożnością ze względu na pojawienie się w 2020 roku pandemii COVID 19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*), która mogła się przyczynić do ogólnego wzrostu absencji niezależnie od zdiagnozowanej jednostki chorobowej. Ponadto w ostatnich latach utrzymuje się wysoka liczba osób z rozpoznaniem MS, którzy otrzymują

pierwszorazowe orzeczenia rentowe. W 2020 roku tego typu orzeczenie otrzymało 367 osób (Wykres 3). W przeciągu ostatnich 5 lat wydawano wciąż każdego roku ponad 2 tysiące ponownych orzeczeń rentowych (Wykres 4) [8, 9].

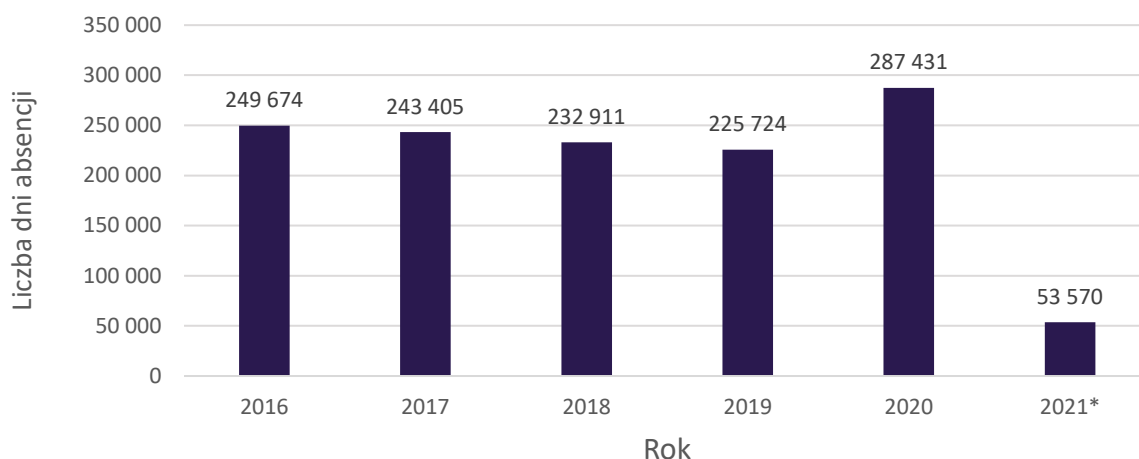
Jak wykazały wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku wśród 410 polskich pacjentów z MS (w tym 59% z postacią RRMS), aż 39% osób w ogóle nie podejmowało pracy zawodowej, a w większości przypadków (67%) przyczyną braku pracy było MS. Przeważająca część ankietowanych (70%) nie wymagała opieki osób trzecich, ale aż 70% wszystkich chorych na MS ponosiło dodatkowe koszty w związku z opieką formalną związaną z leczeniem. Z kolei wszyscy chorzy ponosili koszty w związku z wizytami u lekarzy specjalistów, zakupem sprzętu rehabilitacyjnego, materiałów opatrunkowych i chłonnych [34].

Wykres 1.
Liczba zaświadczeń L4 wydanych u osób ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10: G35) w latach 2016–2021* wg danych ZUS [8]



*Dostępne dane obejmują I kwartał 2021 roku

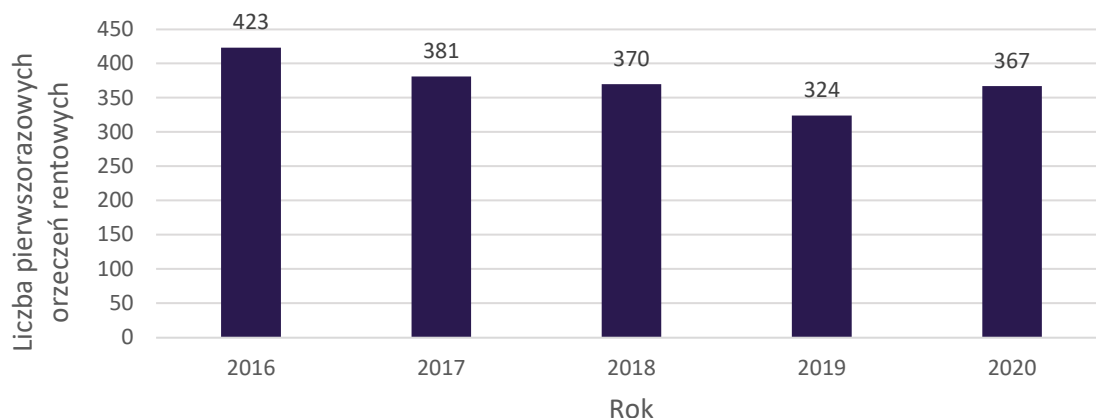
Wykres 2.
Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w latach 2016–2021* wg danych ZUS [9]



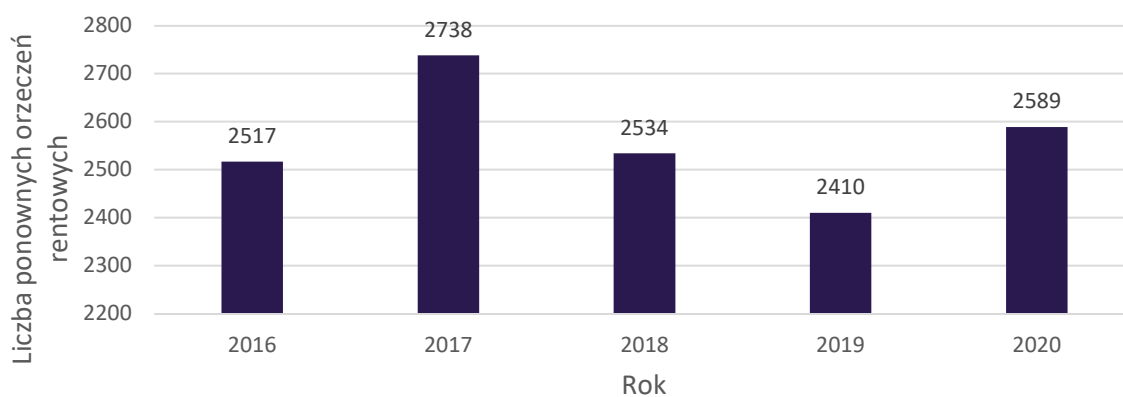
*Dostępne dane obejmują I kwartał 2021 roku

Wykres 3.

Liczba pierwszorazowych orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016–2020 z powodu rozpoznania stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) wg danych ZUS [9]

**Wykres 4.**

Liczba ponownych orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016–2020 z powodu rozpoznania stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) wg danych ZUS [8]



2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

Etiopatogeneza MS nie jest do końca poznana. W przeszłości przedstawiano różne teorie dotyczące powstawania choroby, w tym teorię naczyniową, infekcyjną, toksyczną, metaboliczną, alergiczną, a ostatecznie teorię autoimmunologiczną [35]. Proces chorobowy w MS polega na wielogniskowym uszkodzeniu struktur OUN (mózgu i rdzenia kręgowego), spowodowanym zanikiem osłonek mielinowych włókien nerwowych (demielinizacja neuronów). Zgodnie z teorią autoimmunologiczną za powstające zmiany demielinizacyjne odpowiada nadreaktywność układu immunologicznego (nadmierna odpowiedź immunologiczna) skierowanego przeciw mielinie, a nawet całym komórkom nerwowym [36, 37].

W procesie odpowiedzi autoimmunologicznej organizmu zaangażowane są zarówno mechanizmy odpowiedzi wrodzonej jak i nabytej, w tym limfocyty B oraz limfocyty T. W wyniku pojawienia się czynnika wyzwalającego, swoją aktywność przejawiają limfocyty T migrujące do OUN, które

jednocześnie aktywują mikroglej i doprowadzają do zniszczenia oligodendrocytów – komórek, których zadaniem jest produkcja mieliny. W dalszym etapie procesu patologicznego aktywowane są mechanizmy odporności wrodzonej, w której rolę odgrywają przede B co doprowadza do kolejnych procesów degeneracyjnych OUN [36, 38].

Pomimo, że mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie MS nie zostały całkowicie poznane to zidentyfikowano wiele czynników ryzyka wystąpienia choroby, które można zakwalifikować do kategorii czynników ogólnych (demograficznych) oraz genetycznych i środowiskowych (Rysunek 5) [39].

OGÓLNE CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA MS

- płeć – MS dotyka 2-krotnie, a wg niektórych źródeł nawet 3-krotnie częściej kobiety niż mężczyzn [22, 40],
- wiek – choroba pojawia się zazwyczaj u osób w wieku 20–40 lat, przypadki rozwoju choroby u dzieci lub u osób powyżej 60 roku życia są niezwykle rzadkie [22, 41],
- rasa – MS częściej dotyka osoby rasy kaukaskiej, rzadziej osoby rasy azjatyckiej i rasy czarnej [42].

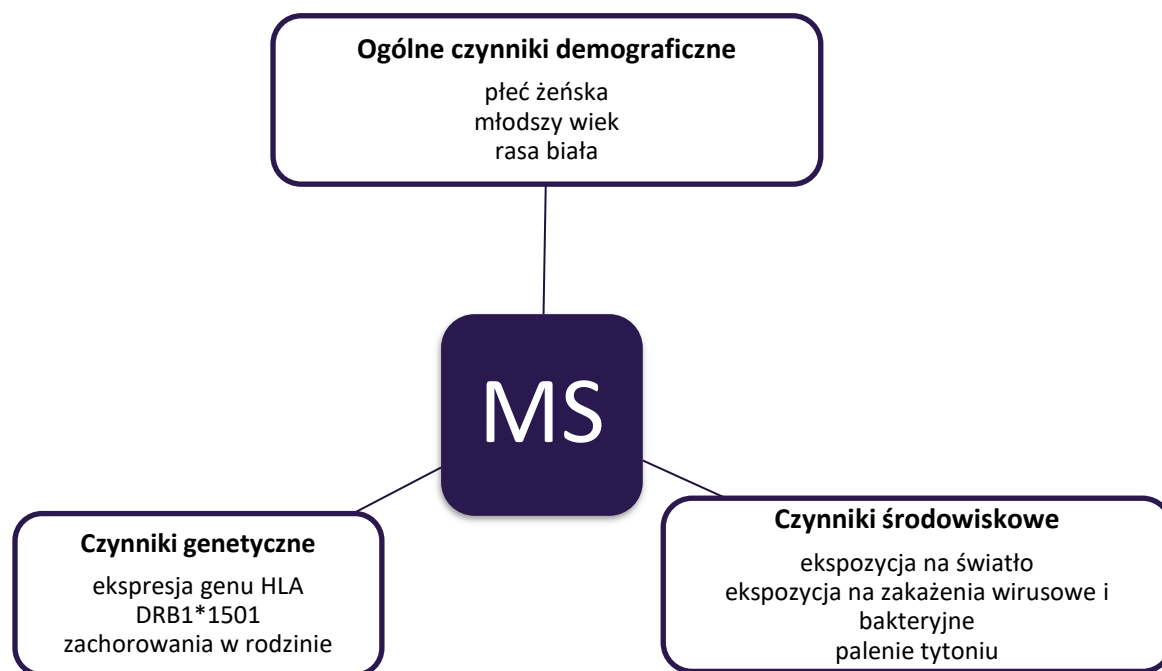
GENETYCZNE CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA MS

Na podstawie dotychczas prowadzonych badań wykazano, że gen HLA DRB1*1501 (występuje u około 20–30% zdrowych osób) nawet 4-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na MS. O podłożu genetycznym MS pozwalają wnioskować prace wskazujące na zwiększone ryzyko zachorowania w przypadku posiadania w rodzinie chorego na MS oraz wyniki badania na bliźniętach jednojajowych, u których częstość współwystępowania MS wynosi od 25 do 30% [42, 43].

ŚRODOWISKOWE CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA MS

Wśród czynników środowiskowych, które wpływają na wyższe ryzyko zachorowania na MS wymienia ograniczoną ekspozycję na światło, a dokładniej deficyt syntezy witaminy D₃. Według wielu hipotez zachorowanie na MS wiąże się także z ekspozycją na infekcje – tego typu hipotezy często określane są jako immunologiczne. Największe znaczenie w rozwoju MS wydaje się mieć zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), aczkolwiek w badaniach serologicznych osób z MS obserwowano wzrost poziomu przeciwciał w surowicy i często w płynie mózgowo-rdzeniowym również przeciwko innym wirusom – świnki, grypy, opryszczki, półpaśca czy różyczki. Innymi czynnikami środowiskowymi zwiększającymi predyspozycję zachorowania na MS są także przebyte infekcje bakteryjne i palenie tytoniu [42, 44, 45].

Rysunek 5.
Czynniki ryzyka zachorowania na MS



2.4. Rozpoznanie i diagnostyka

W chwili obecnej nie można wskazać ustandaryzowanego algorytmu postępowania diagnostycznego w kierunku rozpoznania MS. Przed skierowaniem do neurologa należy wykluczyć inne choroby. W tym celu przeprowadza się badania laboratoryjne obejmujące m.in.:

- morfologię krwi, OB, oznaczenie białka C-reaktywnego, elektrolity, próby wątrobowe, transaminazy, mocznik, kreatynina,
- oznaczenie stężenia witaminy B12 w surowicy krwi,
- rozszerzony układ krzepnięcia,
- oznaczenie białka C, białka S, mutacji czynnika V Leiden,
- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych,
- oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów,
- oznaczenie hormonu tyreotropowego, fT3, fT4, przeciwciał przeciw tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie,
- odczyn VDRL (test przesiewowy w kierunku zakażenia kiłą),
- oznaczenie przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferii* [26, 46].

Aby rozpoznać RRMS należy klinicznie wykazać różnoczasowe występowanie wieloogniskowego uszkodzenia OUN [21]. Wykrycie zmian wskazujących na uszkodzenie OUN w przebiegu MS odbywa się w oparciu o:

- badanie obrazowe wykonane przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI; ang. *magnetic resonance imaging*),
- badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP; ang. *visual evoked potentials*),
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, ang. *cerebrospinal fluid*) jak również zebrane dane kliniczne [26].

Badanie MRI jest standardowym badaniem w kierunku rozpoznania MS, który charakteryzuje się wysoką czułością. W MS rutynowe MRI obejmuje ocenę w obrazową w sekwencjach T1- i T2-zależnych oraz po podaniu środka cieniującego o nazwie gadolin (Gd). Różnica pomiędzy obrazem sekwencji T1 i T2 polega na tym, że w obrazach T1-zależnych woda jest ciemna, a tłuszcz jasny, a w przypadku obrazu T2 tłuszcz jest ciemny, a woda jasna (odwrotna sytuacja niż w przypadku sekwencji T1). Sekwencja T1 dobrze oddaje wizualnie strukturę anatomiczną mózgu, gdzie istota biała jest ukazywana w jasnych kolorach, zaś istota szara w ciemnych. Sekwencja T2 przedstawia z kolei istotę białą mózgu w ciemnych kolorach, istotę szarą mózgu jak również płyn rdzeniowo-mózgowy w kolorach jasnych. Podanie Gd umożliwia uwidocznienie miejsc uszkodzeń bariery krew-mózg, które świadczą o występowaniu zmiany zapalnej, która jest dowodem na aktywny proces chorobowy [46–48].

Badanie VEP (ocena przewodzenia sygnału w nerwach wzrokowych) i badanie CSF (pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego i dokonanie specyficznych oznaczeń biochemicznych) są traktowane jako badania dodatkowe w diagnostyce MS [26, 48].

Podstawą rozpoznania MS (RRMS i PPMS) są kryteria McDonalda, opublikowane po raz pierwszy w 2001 roku, a następnie poddane modyfikacji w roku 2005, 2010 (Aneks A) oraz 2017 [49]. W przypadku obowiązujących obecnie kryteriów z 2017 roku konieczne jest spełnienie występowania określonego objawu klinicznego, a w przypadku niepełnego objawu klinicznego (np. co najmniej 2 rzuty choroby z udowodnioną 1 zmianą) niezbędne jest spełnienie dodatkowych kryteriów rozpoznania (Tabela 3)

Tabela 3.
Kryteria rozpoznania MS wg McDonalda (aktualizacja z 2017 roku) [49]

Objawy kliniczne	Dodatkowe kryteria niezbędne do rozpoznania choroby
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian	Brak
≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany, a także udowodniony wcześniejszy rzut obejmujący zmiany w innej lokalizacji	Brak

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

2.5. Przebieg choroby i rokowanie

2.5.1. Objawy i przebieg choroby

MS pojawia się najczęściej między 20. a 40. rokiem życia. U 85% chorych pierwszą oznaką choroby jest pojawienie się CIS (Rozdz. 2.1). Wywołany chorobą proces zapalny w OUN prowadzi do stopniowej utraty jego funkcji [26].

Pierwszymi objawami MS są:

- utrata lub ograniczenie widzenia w jednym oku, z bolesnymi ruchami oka,
- podwójne widzenie,
- problemy z utrzymaniem równowagi
- zmienione odczucie skierowane w dół pleców, a czasem do kończyn podczas zginania szyi do przodu (objaw Lhermitte'a) [26].

W późniejszym czasie u osób z MS może dochodzić do zaburzeń mowy oraz zaburzeń sfery poznawczej. Objawem MS może być także przewlekłe samoistne zmęczenie, ale jest ono bardzo trudne do powiązania z chorobą. W dłuższej perspektywie SM powoduje narastanie nieodwracalnej niesprawności pacjenta, w tym zaburzeń widzenia, zaburzeni koordynacji ruchowej, niedowładów kończyn dolnych i zaburzenia kontroli zwieraczy. Jednocześnie choroba wpływa nieznacznie na skrócenie ogólnego przeżycia [50–52].

Podstawowym narzędziem służącym do oceny postępującej niesprawności (progresji) MS, a tym samym zaawansowania choroby jest Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*), nazywana także skalą Kurtzke'go. Ocena za pomocą skali EDSS obejmuje 8 podskal, które odnoszą się do układów funkcjonalnych:

- piramidального,
- mózdkowego,

- pnia mózgu,
- czuciowego,
- wzrokowego,
- umysłowego
- oraz jelit i pęcherza moczowego,
- a także dodatkowe zmiany neurologiczne związane z MS.

Funkcjonowanie każdego z wymienionych układów jest oceniane w skali od 0 (oznacza brak zaburzeń) do 5 lub 6 (oznaczają ciężkie upośledzenie). Punkty otrzymane w zakresie tych podskal są zliczane na końcową wartość będącą wynikiem końcowym EDSS [53, 54].

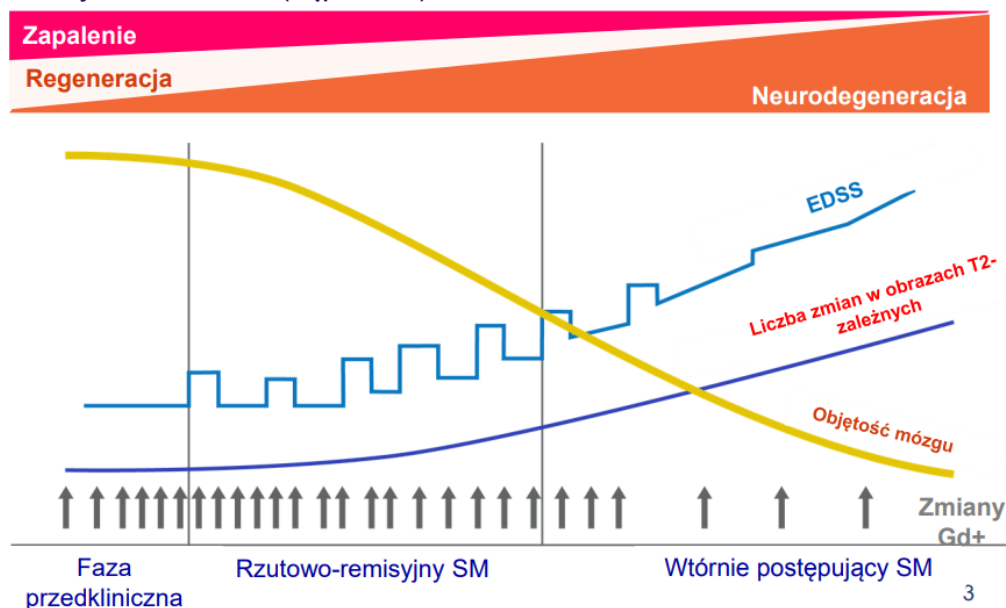
Wynik końcowy zawiera się w przedziale od 0 do 10, z dokładnością do 0,5 punktu, przy czym wartość ta wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania niesprawności. Punkty od 1 do 4,5 dotyczą pacjentów, zdolnych do samodzielnego poruszania się, natomiast stopnie powyżej 5 dotyczą pacjentów o dużych ograniczeniach funkcjonalnych, którzy wymagają pomocy przy codziennych czynnościach [53, 54].

Skala EDSS to najczęściej stosowany miernik postępu niesprawności w MS, ale nie jest ona wolna od ograniczeń – np. wyniki skali EDSS mogą się różnić ze względu na złożone zasady punktacji i subiektywny charakter badania neurologicznego. Zwraca się uwagę, że zmiany między krokami na skali (np. 1,0 do 2,0 i 4,0 do 5,0) są nierówne i że od 4,0 w górę skala zbytnio koncentruje się na zdolności chodzenia i nie bierze pod uwagę, jak ważna jest funkcja górnej części ciała w samoopiece i niezależności. Podkreśla się również fakt, że niektóre obszary funkcjonalne nie są wystarczająco ocenione, takie jak np. funkcje poznawcze, nastrój, poziom energii i jakość życia chorego [53, 54]. Szczegółowy opis punktacji przedstawiono w Aneksie (Tabela 26).

Przebieg i obraz kliniczny RRMS jest bardzo zróżnicowany i zindywidualizowany. Wystąpienie objawów poprzedza tzw. etap przedkliniczny, w którym działają czynniki środowiskowe oraz genetyczne wywołujące chorobę. W trakcie choroby występują tzw. rzuty choroby, które mogą mieć zarówno charakter ciężki jak i łagodny. Zazwyczaj przebieg rzutowy występuje wiele lat z nawracającymi okresami objawów neurologicznych lub pogorszenia stanu neurologicznego. Rzuty mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni, ale po czasie ustępują, przemijają stopniowo, cofają się całkowicie lub częściowo, a stan kliniczny pomiędzy rzutami jest stabilny. Częstotliwość występowania rzutów różni się znacznie między pacjentami, ale jest regułą, że zmniejsza się z przebiegiem choroby [55–57].

W ciągu kolejnych lat postać rzutowo-remisyjna MS (RRMS) może przejść w postać wtórnie postępującą (SPMS), w ramach której dochodzi do ciągłej progresji choroby i postępującej neurodegeneracji (Rysunek 6). Szacuje się, że w przypadku nieleczonej postaci RRMS u połowy pacjentów dochodzi do rozwoju SPMS w ciągu 10–20 lat od diagnozy [58, 59]. Przejście postaci RRMS w postać SPMS jest kluczowym czynnikiem determinującym gorsze rokowanie choroby, dlatego ważnym elementem jest jak najwcześniejsze rozpoznanie oznak postępującego pogorszenia sprawności pacjenta [60, 61].

Rysunek 6.
Przebieg kliniczny RRMS oraz SPMS (Stępień 2016)

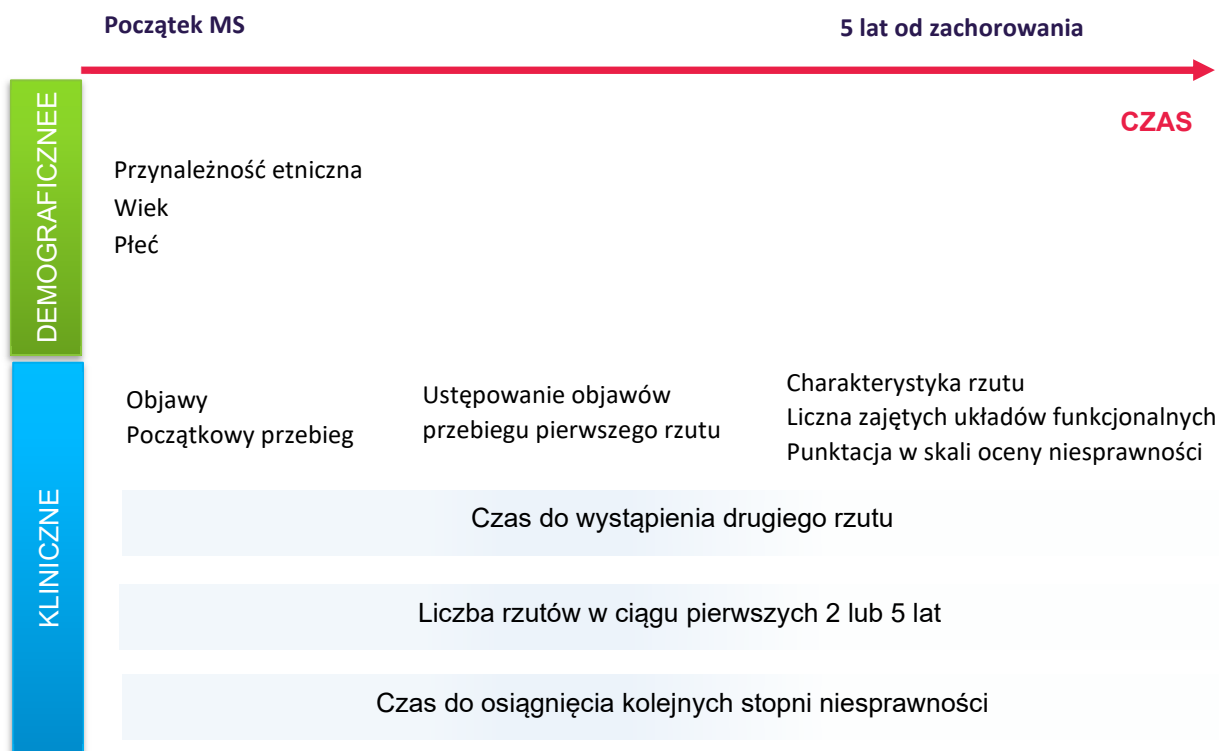


Źródło grafiki: Stępień 2016 [57]

Innymi czynnikami wpływającymi na rokowanie pacjentów z RRMS są cechy demograficzne i kliniczne (Rysunek 7):

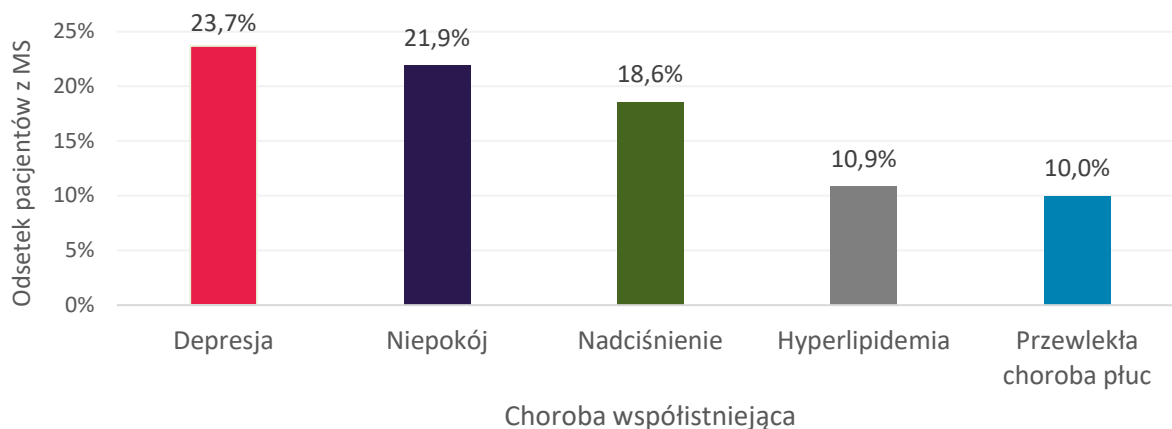
- Wśród demograficznych czynników rokowniczych w RRMS wyróżnić można:
 - wiek (młodszy wiek w chwili zachorowania wiąże się z wydłużeniem czasu do progresji niesprawności),
 - płeć (u kobiet choroba ma łagodniejszy przebieg),
 - rasa (u pacjentów rasy innej niż biała choroba ma zwykle cięższy przebieg pierwszego i drugiego rzutu) [62].
- Do klinicznych czynników rokowniczych należą:
 - czas do wystąpienia kolejnego rzutu (krótszy wiąże się z gorszym rokowaniem)
 - liczba rzutów w ciągu pierwszych 2–5 lat od diagnozy (więcej rzutów wiąże się z gorszym rokowaniem),
 - czas do osiągnięcia kolejnych stopni niesprawności (krótszy wiąże się z gorszym rokowaniem) [62].

Rysunek 7.
Cechy demograficzne i kliniczne związane z czasem osiągnięcia odległej nieodwracalnej niesprawności u pacjentów z MS (opracowanie własne na podstawie [50])



U pacjentów z MS często występują choroby współwzraszające. Zgodnie z wynikami metaanalizy uwzględniającej 249 badań (Marrie 2015) najczęstszą chorobą współwzraszającą MS jest depresja i niepokój (Wykres 5) [63].

Wykres 5.
Najczęściej występujące choroby współlistniejące w przebiegu MS [63]

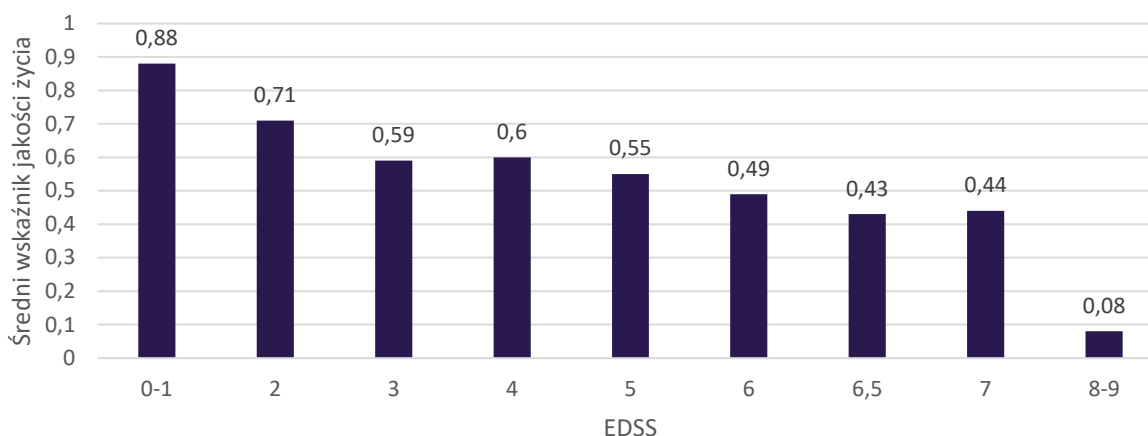


2.5.2. Jakość życia pacjentów

W związku z przewlekłym charakterem i samymi konsekwencjami MS w postaci pogorszenia sprawności chorych, niezwykle istotnym aspektem jest ich jakość życia. MS dotyka najczęściej osoby w młodym wieku, które planują życie rodzinne oraz karierę zawodową. Niepewne rokowanie i rozwój niesprawności przyczyniają się u tych pacjentów do pogorszenia samopoczucia psychicznego. W przebiegu MS pojawiają się fizyczne ograniczenia, utrata niezależności czy zmiany w funkcjonowaniu społecznym, prowadzące do zwiększonych stanów napięcia i problemów w sferze społecznej [64].

Najważniejszym czynnikiem klinicznym negatywnie wpływającym na jakość życia pacjenta z MS jest wzrost punktacji skali EDSS. W hiszpańskim badaniu ankietowym Kobelt 2006 wykazano spadek średniego wskaźnika jakości życia (liczonego na podstawie kwestionariusza EQ-5D) wraz ze wzrostem niesprawności wyrażonej skalą EDSS (Wykres 6) [65]. W kliniczno-kontrolnym badaniu Fragoso 2015 przeprowadzonym na 168 pacjentach z MS wykazano, że pacjenci u których występują objawy depresji charakteryzują się wyższym wskaźnikiem EDSS (co jest równoznaczne z wyższym poziomem niesprawności), natomiast pacjenci bez objawów depresji lub z łagodnymi objawami tego schorzenia wykazują niższy poziom niesprawności. Autorzy publikacji wskazali, że korelacja pomiędzy wskaźnikiem EDSS a odczuwaniem objawów depresji pomiędzy jest istotna statystycznie ($p = 0,0034$) [66].

Wykres 6.
Wpływ niesprawności mierzonej w skali EDSS na jakość życia pacjentów z MS [65]



Wśród pozostałych czynników wpływających na jakość życia pacjent należy wymienić:

- czas trwania choroby,
- jej progresywny przebieg,
- progresywny początek choroby,
- występowanie rzutów choroby w ciągu 3 ostatnich miesięcy [67].

Poważnym problemem dla pacjentów z RRMS jest także odczucie zmęczenia, bez żadnej uchwytnej przyczyny. Według danych literaturowych może ono dotyczyć nawet do 80% pacjentów z MS (Tabela 4) i co istotne być niezależne od aktywności i pory dnia. Zmęczenie jest objawem subiektywnym i ocenia się go zazwyczaj w ramach miar zgłaszanych przez pacjentów (PRO; ang. *patient-reported outcomes*) [68].

Tabela 4.
Dane dotyczące odczuwania zmęczenia u pacjentów z MS

Opis	Odsetek pacjentów z MS odczuwających zmęczenie	Źródło [Ref.]
Rejestr zapoczątkowany obejmujący 35 755 pacjentów z MS	58%	Rommer 2018 [69]
Badanie kwestionariuszowe z udziałem 949 chorych na MS	39%	Fiest 2016 [70]
Badanie kwestionariuszowe z udziałem 412 chorych na MS	69%	Rooney 2019 [71]
Badanie kwestionariuszowe z udziałem 447 chorych na MS	80%	Williams 2014 [10]

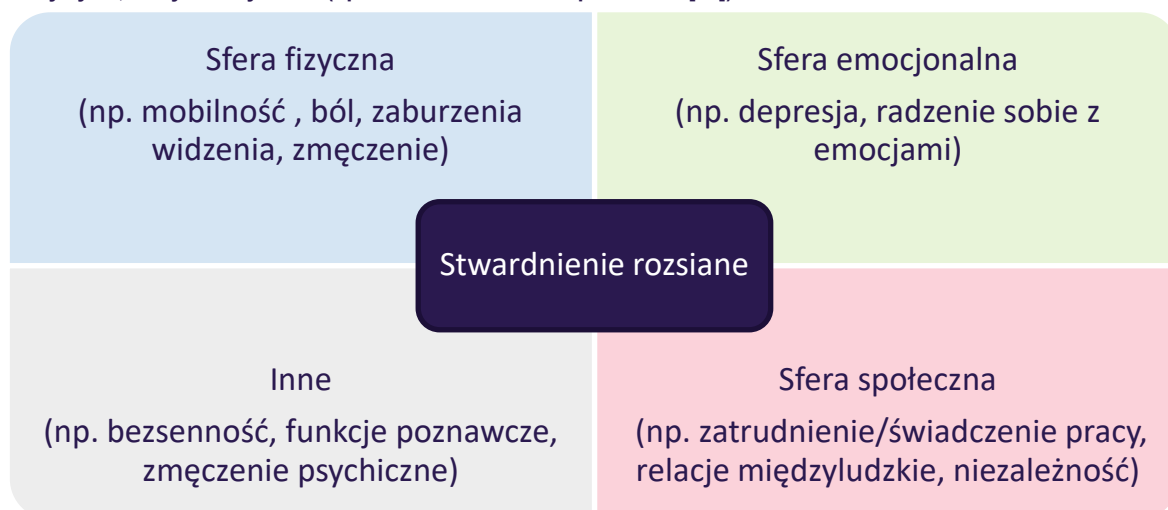
Rozpoznanie i przebieg MS wpływa na wiele aspektów życia chorego, ale także na jego otoczenie. Ze względu na występujące pogorszenie niesprawności osoba z MS wymaga opieki. Opieka nad pacjentem z może negatywnie wpłynąć na kilka obiektywnych i subiektywnych aspektów życia opiekuna, takich jak:

- zdrowie fizyczne,
- zdrowie emocjonalne,
- morale,
- mobilność społeczną,
- kariera zawodowa,
- finanse,
- relacje międzyludzkie,
- życie seksualne [72].

W wielośrodowym holenderskim badaniu z udziałem pacjentów z RRMS oraz ich opiekunów wykazano, że zwiększone obciążenie opiekuna było silnie skorelowane z gorszym funkcjonowaniem poznawczym i silniejszymi objawami neuropsychiatrycznymi (współczynnik korelacji wyniósł 0,49) [73].

Podsumowując, MS wpływa nie tylko na problemy fizyczne pacjenta, ale także na sfery związane ze sferą emocjonalną i społeczną chorego jak również jego otoczenia (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Sfery życia, których dotyka MS (opracowanie własne na podstawie [74])



2.6. Metody leczenia

Nie opracowano do tej pory metody leczenia przyczynowego MS – choroba pozostaje nieuleczalna. Aktualnie dostępne i stosowane metody terapii MS obejmują:

- leczenie objawów choroby – łagodzące objawy choroby,
- leczenie rzutów choroby – tłumiące działanie układu odpornościowego,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease-modifying therapy*) – zmniejszające częstość występowania rzutów choroby oraz opóźniające rozwój niesprawności [11].

LECZENIE OBJAWOWE

Leczenie objawowe w MS obejmuje farmakoterapię, fizyko- i psychoterapię. Głównym celem tego typu leczenia jest łagodzenie wszelkich dolegliwości związanych z chorobą np.: spastyczności mięśni, bólu, nietrzymania moczu, zaburzeń psychicznych, zaburzeń czynności seksualnych. Ze względu na mnogość objawów u pacjenta może być jednocześnie stosowanych wiele terapii np. leczenia bólu, leków przeciwpadaczkowych, leków obniżających napięcie mięśni lub leków antydepresyjnych [11].

LECZENIE RZUTÓW CHOROBY

Celem tego typu leczenia jest łagodzenie działania układu odpornościowego chorego. Najszerze zastosowanie w tego typu leczeniu mają przede wszystkim glikokortykosteroidy (GKS). W przypadku łagodnych rzutów stosuje się doustne GKS (prednizon, metyloprednizolon). Gdy rzuty mają charakter ciężki stosuje się najczęściej dożylny metyloprednizolon [11].

LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY (DMT)

U podstaw stosowania leczenia DMT leży powiązanie rozwoju MS z mechanizmami immunologicznymi. **Głównym celem DMT jest opóźnienie postępu niesprawności** [26]. Obecnie w ramach DMT dostępne jest na rynku szerokie spektrum leków, które różni mechanizm działania, droga podania oraz ich skuteczność i profil bezpieczeństwa (Tabela 5):

- interferony beta (1a i 1b) – najwcześniej zarejestrowane leki z grupy DMT, których działanie polega na zahamowaniu pobudzenia (immunizacji) limfocytów w tkankach obwodowych i OUN; interferony podawane są w iniekcji podskórnej lub domięśniowej,
- pegylowany interferon beta-1a (peginterferon beta 1-a) – pegylowana forma konwencjonalnego interferonu beta-1a o zbliżonym profilu skuteczności i bezpieczeństwa; cechą odróżniającą peginterferon beta od „zwykłego” interferonu beta-1a jest wydłużony odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami leku [75–77],
- octan glatirameru – wprowadzony na rynek europejski w 1997 roku kopolimer syntetycznych polipeptydów o złożonym mechanizmie działania opartym ogólnie na procesie immunoregulacyjnym; octan glatirameru podawany jest w iniekcji podskórnej; profil działania i wpływ glatirameru octanu na przebieg MS jest zbliżony z działaniem interferonów; często interferony beta i octan glatirameru uważane są za substancje równorzędne w leczeniu MS [75, 78, 79],
- teryflunomid – stosowany w formie doustnej inhibitor syntezy pirymidyn, którego działanie prowadzi do zahamowania interakcji limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen; lek wyróżnia się dobrym profilem bezpieczeństwa, a jego skuteczność jest porównywalna z interferonami i octanem glatirameru [80, 81],
- fumaran dimetylu – doustny lek o działaniu immunostymulującym, o dobrym profilu bezpieczeństwa, który wyróżnia się wyższą skutecznością od leków podawanych w formie iniekcji i teryflunomidu [82, 83].

Wraz z postępem badań nad MS, na rynku pojawiały się kolejne, bardziej nowoczesne leki DMT. Wśród nich można wyróżnić:

- przeciwciała monoklonalne takie jak okrelizumab, natalizumab, alemtuzumab, ofatumumab, które podawane są we wlewie dożylnym lub iniekcji,
- selektywny lek immunosupresyjny – kladrybinę,
- modulatory receptora fosforanu sfingozyny 1 (S1P; ang. *sphingosine-1-phosphate*), do których należy fingolimod, ozanimod, siponimod oraz **ponesimod** [84].

Zarejestrowany w maju 2021 roku ponesimod należy do grupy modulatorów S1P. Do tej pory wyróżniono 5 podtypów (izoform) receptora S1P, przy czym ponesimod jest wysoce selektywny wobec jednego podtypu – receptora S1P1. Inne znane modulatory receptora S1P takie jak fingolimod, ozanimod czy siponimod² charakteryzują się mniejszą wybiórczością pod względem konkretnych docelowych podtypów S1P [85].

Ponesimod działa poprzez hamowanie interakcji z ligandem S1P1 co wpływa na zablokowanie szlaku sygnalizacyjnego limfocytów. Skutkiem działania ponesimodu jest zapobieganie wydostawaniu się limfocytów z węzła chłonnego do tkanek obwodowych i zmniejszenie liczby krążących limfocytów obwodowych. W efekcie mniej limfocytów dostaje się do ośrodkowego układu nerwowego zapobiegając tym samym procesom neurodegeneracyjnym wywołanym przez proces zapalno-demielinizacyjny. Wpływ ponesimodu na krążące limfocyty jest szybko odwracalny. W przeciwieństwie do długiego okresu półtrwania i powolnej eliminacji fingolimodu, ponesimod jest eliminowany w ciągu 1 tygodnia od zaprzestania leczenia [85].

Spośród pozostałych modulatorów receptora S1P ponesimod wyróżnia się najmniejszym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych co potwierdzają dane z amerykańskich baz medycznych raportujących tego typu zdarzenia [86].

Ponesimod jest lekiem doustnym o prostym schemacie dawkowania (podanie raz na dobę). Doustna forma podania może sprzyjać zwiększaniu przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leczenia (*compliance*) [87]. Pozostałe dostępne w ramach PL B.29 doustne DMT tj. fumaran dimetylu oraz teryflunomid są opcjami dość często stosowanymi przez polskich pacjentów (łącznie około 56% udziału w I połowie 2021 roku w ramach PL B.29). Skuteczność teryflunomidu porównywana jest ze skutecznością interferonów, a jego profil bezpieczeństwa jest ogólnie uznawany za dobry (stosowanie teryflunomidu może jednak wiązać się z podwyższonym ryzykiem zdarzeń żołądkowo-jelitowych). Natomiast stosowanie fumaranu dimetylu wymaga przyjmowania go wraz z posiłkiem, a pomimo względnie dobrej skuteczności wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wielogniskowej leukoencefalopatii [81, 82, 88].

Skuteczność i bezpieczeństwo ponesimodu były oceniane do tej pory w dwóch opublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu rejestracyjnym III fazy (OPTIMUM) ponesimod wykazał istotną statystycznie przewagę w porównaniu z teryflunomidem odnośnie do średniorocznej liczby rzutów, zmian demielinizacyjnych w obrazie MRI jak również w odniesieniu do funkcjonowania pacjenta (jakość życia) oraz poziomu odczuwania zmęczenia [89]. Wyniki badania II fazy porównujące różne dawki ponesimodu, w tym dawkę zarejestrowaną (20 mg) z placebo również wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść ponesimodu odnośnie średniej rocznej liczby rzutów. W badaniach klinicznych nie wykazano występowania niepokojących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ponesimodu. W ramach długoterminowego przedłużenia badania II fazy około 60% pacjentów stosowało ponesimod przez ponad 9 lat [90].

² Zarejestrowany w SPMS.

Co warto zaznaczyć, ponesimod jest jedynym z zarejestrowanych modulatorów receptora S1P, który nie wymaga długotrwałego kardiologicznego monitorowania pacjentów, u których nie występuje ryzyko sercowo-naczyniowe. Pozostałe modulatory S1P wymagają takiego monitorowania podczas przyjmowania pierwszej dawki leku [91–94].

Rysunek 9.
Mechanizm działania ponesimodu (opracowanie własne na podstawie [95, 96])

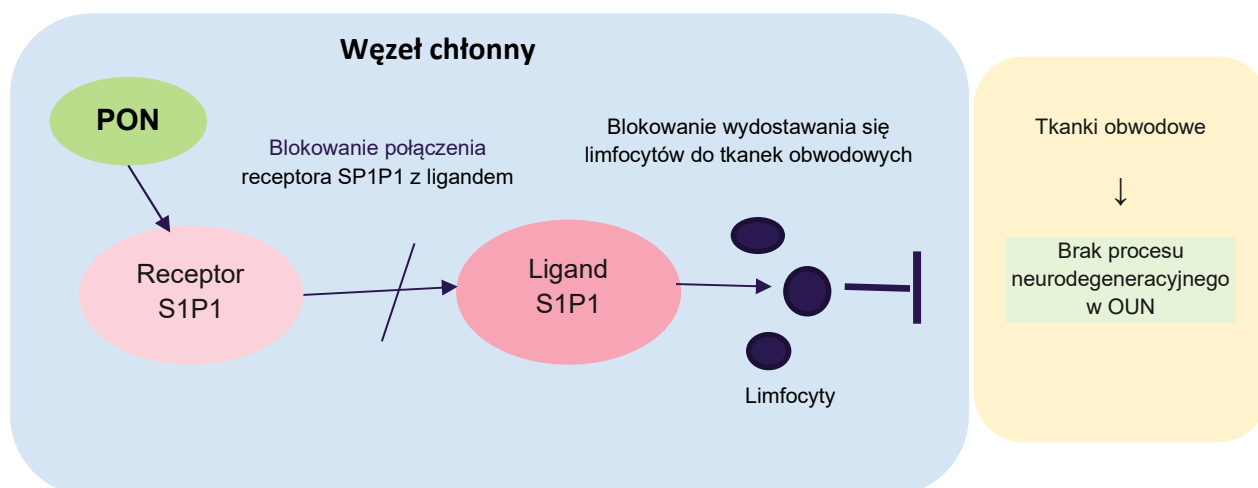
















Tabela 5.
Leki modyfikujące przebieg RRMS* [76, 78, 79, 81, 82, 85, 92, 93, 97–105]

Lek (substancja czynna)	Rok wprowadzenia na rynek europejski	Droga podania	Częstotliwość dawkowania	Ogólna grupa farmakokinetyczna i mechanizm działania	Produkty handlowe
Ponesimod	2021		Raz na dobę	<u>Modulator receptora fosforanu sfingozyny1, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: zbliżony do fingolimodu i ozanomidu (różnice polegają na właściwościach farmakokinetycznych i różnicach w receptorach docelowych)	Ponvory
Fumaran dimetylu	2014		Dwa razy na dobę	<u>Leki immunostymulujące.</u> Mechanizm działania w MS nie został w pełni poznany. W badaniach przedklinicznych wykazano, iż lek aktywuje ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2 oraz nasila ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej	Tecfidera
Teryflunomid	2013		Raz na dobę	<u>Selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: wybiórcze i odwracalne hamowanie aktywności mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej, w efekcie zmniejszenie proliferacji podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo	Aubagio
Interferon beta-1a	1997		Trzy razy w tygodniu (iniekcja podskórna) Jeden raz w tygodniu (iniekcja domięśniowa)	<u>Leki immunostymulujące, interferony</u> Mechanizm: hamowanie pierwotnej immunizacji limfocytów T na obwodzie i wtórnej w OUN, zmniejszenie ich aktywności i proliferacji oraz wpływanie na poszczególne subpopulacje limfocytów T	Rebif, Avonex
Interferon beta-1b	1995		Co drugi dzień		Betaferon
Peginterferon beta-1a	2014		Co 2 tygodnie		Plegridy
Octan glatirameru	1997		Raz na dobę (dawka 20 mg) Trzy razy w tygodniu (dawka 40 mg)	<u>Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące</u> Kopolimer syntetycznych polipeptydów, który konkurując z białkiem zasadowym mieliny (prawdopodobny autoantygen MS) wpływa na procesy immunoregulacyjne w MS. Poprzez wiązanie cząsteczek zgodności tkankowej, hamowanie aktywacji limfocytów Th1 oraz indukcję limfocytów Th2, związek ten redukuje produkcję cytokin prozapalnych	Copaxone, Remurel Glatiramer acetate Teva

Lek (substancja czynna)	Rok wprowadzenia na rynek europejski	Droga podania	Częstotliwość dawkowania	Ogólna grupa farmakokinetyczna i mechanizm działania	Produkty handlowe
Fingolimod	2011		Raz na dobę	<u>Modulator receptora fosforanu sfingozyny1, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: fingolimod powoduje ich redystrybucję poprzez blokowanie zdolności do wyjścia limfocytów z węzłów chłonnych. W konsekwencji zmniejszone jest przenikanie chorobotwórczych limfocytów do OUN, a tym samym zmniejsza się proces zapalny uszkadzający tkankę nerwową	Gilenya
Kladrybina	2017		Raz na dobę (2 cykle leczenia)	<u>Selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: Pierwotny mechanizm działania kladrybiny polega na indukcji apoptozy i ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę kwasu deoksyrobonukleinowego i czynność mitochondriów.	Mavenclad
Natalizumab	2006		Raz na 4 tygodnie	<u>Przeciwciało monoklonalne, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: selektywna inhibicja cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką α4 integryny ludzkiej, działanie supresyjne na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem	Tysabri
Okrelizumab	2018		Raz na 6 miesięcy	<u>Przeciwciało monoklonalne, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: selektywne działanie przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych	Ocrevus
Alemtuzumab	2013		Raz na dobę (2 cykle leczenia)	<u>Przeciwciało monoklonalne, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: działanie przeciwko glikoproteinie CD52 znajdującej się w głównie na powierzchni błony limfocytów T i B oraz w mniejszych ilościach komórek NK, monocytów i makrofagów. Po związaniu się z antygenem CD52 alemtuzumab działa na zasadzie lizy komórkowej.	Lemtrada
Ozanimod	2020		Raz na dobę	<u>Modulator receptora fosforanu sfingozyny1, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).	Zeposia
Ofatumumab	2021		Raz na miesiąc (pomijając początkowe dawkowanie w tygodniu 0., 1. i 2.)	<u>Przeciwciało monoklonalne, selektywne leki immunosupresyjne</u> Mechanizm działania: wiązanie ofatumumabu z CD20 indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20, Ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez ofatumumab.	Kesimpta

 - iniekcja podskórna,  - iniekcja domięśniowa;  - podanie doustne;  - wlew dożylny;

*Przedstawiono leki mające rejestrację Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA; ang. *European Medicine Agency*) oraz ponesimod. **Dotyczy rejestracji we wskazaniu MS.

2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Głównym celem terapeutycznym w leczeniu MS jest zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności pacjenta [11]. Ze względu na występowanie różnorodnych objawów MS stosuje się kilka skal oceny oraz kilka punktów końcowych określających poziom zaawansowania choroby oraz mierzących efekt terapeutyczny wdrożonego leczenia. W ramach części z punktów końcowych oceniających skuteczność terapii niezbędne jest wykonanie MRI.

SKALA EDSS

Podstawową skalą określającą poziom niesprawności i tym samym stopień zaawansowania choroby jest skala EDSS, która szerzej została opisana w Rozdziale 2.5 i w Aneksie (Tabela 26).

SKALA MSFC

Innym testem oceniającym stan funkcjonalny w MS jest złożona skala sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). W ramach skali MSFC analizuje się funkcje poznawcze, chód i sprawność manualną. Składa się z ona z trzech kolejno wykonywanych części:

- czas przejścia 25 stóp (T25FW, ang. *Timed 25-Foot Walk*) – oceniający sprawność kończyn dolnych i samodzielne poruszanie się,
- test 9 otworów (9HPT, ang. *9-Hole Peg Test*) – oceniający sprawność kończyn górnych (dłoni i ramienia),
- test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (PASAT, ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*) – oceniający pamięć operacyjną oraz szybkość przetwarzania bodźców [106].

Surowe wyniki uzyskane w każdej z podskal są standaryzowane. Wyższy wynik w porównaniu ze stanem wyjściowym oznacza w skali MSFC polepszenie stanu funkcjonalnego. Wyniki uzyskane w skali MSFC dodatnio korelują z wynikami w skali EDSS i lepiej od skali EDSS obrazują niewielkie zmiany w postępie choroby [107].

TEST SDMT

Test Symboli Cyfr (SDMT; ang. *Symbol Digit Modalities Test*) jest narzędziem służącym ocenie funkcji poznawczych. Przeprowadzenie testu trwa około 5 minut, a efekt powtarzalności jest niewielki. Test polega na przepisaniu do tabeli w odpowiedniej kolejności symboli przypisanych do cyfr. Maksymalnie można otrzymać 110 punktów (wyższy wynik oznacza lepszy stan funkcji poznawczych) wynik 55 punktów lub mniej w skali SDMT identyfikuje do 72% pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w przebiegu MS z czułością 0,82 i swoistością 0,60 [108, 109].

KWESTIONARIUSZ FSIQ-RMS

Kwestionariusz *Fatigue Symptoms and Impacts Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis* (FSIQ-RMS) to opracowane w 2018 roku narzędzie umożliwiające ocenę zmęczenia i wpływ tego zmęczenia na życie pacjentów z rzutowymi postaciami MS. W skład kwestionariusza wchodzi domena objawowa złożona z 9 ocenianych punktów związanych ze zmęczeniem, które oceniane są w 24-godzinym odstępie czasowym. Wynik domeny objawowej waha się od 0 do 90 punktów, a wyższy wynik wskazuje na większe zmęczenie. Drugą domeną kwestionariusza jest domena wpływu zmęczenia na funkcjonowanie, która składa się z 14 punktów ocenianych w 7-dniowych odstępach czasowych. Wynik tej domeny opiera się na 5-stopniowej skali Likerta, i waha się od 0 do 56 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza większy wpływ zmęczenia na życie pacjenta [89].

KWESTIONARIUSZ SF36

Skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (SF-36, ang. (ang. *The Short Form (36) Health Survey*) służy ocenie jakości życia pacjenta. Kwestionariusz składający się z 11 pytań (36 stwierdzeń) w 8 aspektach jakości życia (połączonych w 2 zbiorcze domeny: domena zdrowia fizycznego, domena zdrowia psychicznego): funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie/percepcja zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Ocena jest określana wg skali dychotomicznej (tak/nie), 3-, 5-, 6-stopniowej skali Likerta [110].

ROCZNA CZĘSTOŚĆ RZUTÓW MS (ARR)

Punktem końcowym stosowanym w wielu badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leczenia MS jest roczny wskaźnik rzutów (ARR; ang. *Annualized Relapse Rate*). Służy on do oceny uśrednionej liczby rzutów, które pojawiły się w ciągu 1 roku trwania leczenia.

POTWIERDZONA AKUMULACJA NIESPRAWNOŚCI

Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA; ang. *confirmed disability accumulation*) definiowana jest jako wzrost niesprawności mierzonej w skali EDSS w stosunku do stanu wyjściowego wzrost o $\geq 1,0$ pkt, jeśli EDSS wynosił wyjściowo od 1,0 do 5,5 punktu lub wzrost o $\geq 0,5$ punktu, jeśli EDSS wynosił wyjściowo $> 5,5$ punktu) potwierdzony po ponad 3 lub ponad 6 miesiącach [89, 111].

AKTYWNOŚĆ CHOROBY

W badaniach nad terapiami MS coraz częściej stosowany jest również złożony punkt końcowy mający na celu wykazanie braku oznak aktywności choroby (NEDA, ang. *no evidence of disease activity*). Punkt ten może składać się z różnej liczby komponentów i w zależności od ich liczby punkt może być określany jako NEDA-3 (3 komponenty: wynik na skali EDSS, częstotliwość rzutów oraz zmiany

widoczne w obrazie MRI), NEDA-4 (4 komponenty: wynik na skali EDSS, częstotliwość rzutów, zmiany widoczne w obrazie MRI oraz zmiana objętości mózgu) [89, 112].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii MS stosuje się następujące punkty końcowe:

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

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Ostatnia wersja kryteriów – CTCAE v 5.0 pochodzi z 2017 roku [113].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

3.1. Leczenie modyfikujące przebieg choroby

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu RRMS zidentyfikowano 7 dokumentów opisujących wytyczne praktyki klinicznej w MS (Tabela 6). W niniejszym rozdziale przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT, Tabela 7, Rysunek 10).

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Analizowany obszar	Ref.
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)	2021	Stanowisko dotyczące stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MS	[114]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	Zalecenia terapeutyczne dotyczące stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MS	[115]
Canadian Working Group	2020	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[116]
National Health Service (NHS)	2019	Zalecenia dotyczące stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MS	[117]
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)	2018	Zalecenia w zakresie leczenia farmakologicznego MS	[118]
American Academy of Neurology (AAN)	2018	Zalecenia dotyczące stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MS	[119]
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	2016	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[11]

Niemal wszystkie analizowane wytyczne opublikowano przed datą rejestracji analizowanej interwencji (ponesimodu) – jest to prawdopodobna przyczyna braku tego leku w treści większości opublikowanych zaleceń klinicznych. Wyjątek stanowi dokument z lipca 2021 roku prezentujący stanowisko Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), który uwzględnia ponesimod.

Według autorów wytycznych praktyki klinicznej głównym celem leczenia MS jest zapobieganie progresji niesprawności chorego. Leczenie DMT należy wdrożyć jak najszybciej tj. przed utrwaleniem niesprawności [11, 118].

Większość wytycznych praktyki klinicznej wyróżnia linie leczenia MS [11, 116, 117, 120, 121]. Lekami, od których należy rozpocząć terapię DMT (leczenie w I linii) są najczęściej:

- teryflunomid,
- octan glatirameru,
- fumaran dimetylu,
- interferon beta-1a,
- interferon beta-1b,
- peginterferon beta-1a.

W wytycznych podkreśla się możliwość zmiany terapii z zastosowaniem powyżej wymienianych leków, która jest zalecana u chorych, u których pomimo leczenia utrzymuje się aktywność radiologiczna choroby, ale bez stwierdzonej aktywności klinicznej [11, 119, 121].

Jako opcje leczenia po niepowodzeniu leczenia, które ma swoje uzasadnienie w utrzymującej się aktywności choroby w obrazie klinicznym i radiologicznym wytyczne wskazują na stosowanie:

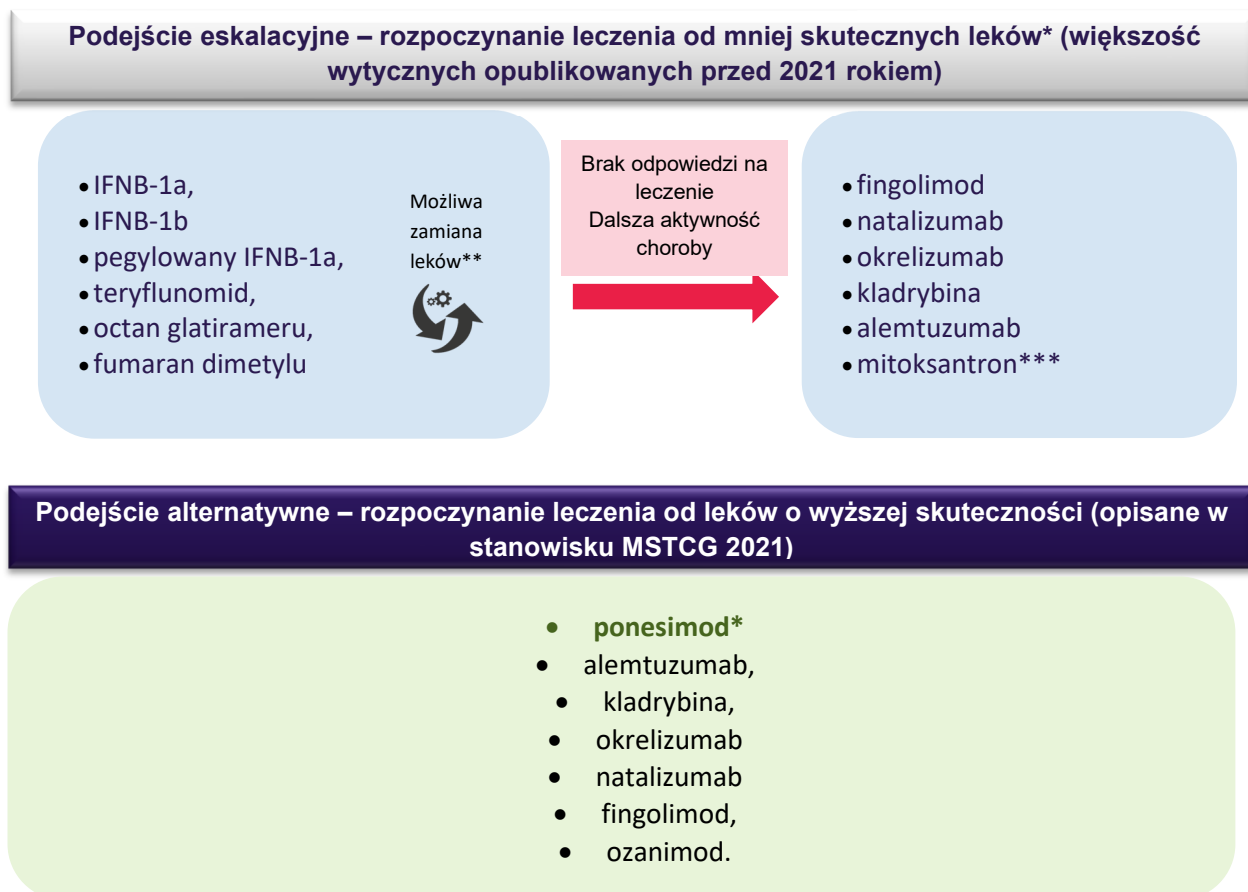
- kladrybiny,
- natalizumabu,
- alemtuzumabu,
- fingolimodu,
- okrelizumabu,
- mitoksantronu [11, 115, 117, 120, 121].

Najnowsze, opublikowane w lipcu 2021 roku stanowisko MSTCG (grupy zrzeszającej kilka europejskich towarzystw MS) zmienia możliwe podejście do leczenia MS i wskazuje na wybór jednej z dwóch możliwych ścieżek leczenia MS:

- ścieżki z eskalacją terapii o niższej skuteczności ze znanymi i stosunkowo bezpiecznymi profilami ryzyka:
 - interferony beta-1a
 - interferon beta-1b
 - peginterferon beta-1a,
 - octan glatirameru,
 - teryflunomid,
 - fumaran dimetylu,
 - następnie (w przypadku braku długotrwałej odpowiedzi na leczeniu) przejściu na terapię o wyższej skuteczności
- nowej, alternatywnej ścieżki, która polega na zastosowaniu już na wstępnym etapie (po diagnozie) leków o wyższej skuteczności (tu wymieniono alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab, natalizumab, kladrybinę, fingolimod, ozanimod i ponesimod, Rysunek 10.) [114].

Pierwsza wymieniana przez MSTCG ścieżka leczenia odpowiada wyżej przedstawianym zaleceniom większości wcześniej publikowanych wytycznych. **Należy zauważyć, że w ramach drugiej (alternatywnej) ścieżki, wśród zalecanych terapii od których można rozpocząć leczenie MS wymienia się ponesimod [114] (Rysunek 10).**

Rysunek 10.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia DMT pacjentów z RRMS



*Ponesimod został uwzględniony jedynie w podejściu alternatywnym prezentowanym w stanowisku MSTCG 2021

**W przypadku gdy występuje aktywność radiologiczna, ale bez stwierdzonej aktywności klinicznej

***Wskazywany tylko przez PTN

Tabela 7.
Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia RRMS z zastosowaniem DMT

Towarzystwo/Organizacja	Zalecenia
<p>Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2016</p>	<p style="text-align: center;">Zalecane rozpoczęcie leczenia od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a, • IFNB-1b • Peginterferon beta-1a, • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu. <p style="text-align: center;">Brak odpowiedzi na leczenie (w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab, • fingolimod • natalizumab • mitoksantron

Towarzystwo/Organizacja	Zalecenia
<p>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology 2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a, • IFNB-1b • Peginterferon beta-1a, • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu. • alemtuzumab, • fingolimod • natalizumab <p>W procesie leczenia należy kierować się zasadą rozpoczynania terapii od leków o niższej skuteczności</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a, • IFNB-1b • peginterferon beta-1a, • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu <p>Brak odpowiedzi na leczenie (w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kładrybina • fingolimod <p>Okrelizumab jest wskazywany przez NICE w przypadku przeciwwskazań do stosowania alemtuzumabu</p> <p>Ofatumumab jest wskazywany przez NICE bez konkretnego zalecenia dotyczącego momentu stosowania tego leku</p>
<p>National Health Service 2019</p>	<p>Zalecane rozpoczęcie leczenia od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a, • IFNB-1b • Peginterferon beta-1a, • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu, • alemtuzumab lub okrelizumab (opcjonalnie) <p>Brak odpowiedzi na leczenie (druga linia leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab lub okrelizumab, • kładrybina • fingolimod
<p>Canadian MS Working Group 2020</p>	<p>Zalecane rozpoczęcie leczenia od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferony • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu
<p><u>Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2021</u></p>	<p>Podjęcie eskalacyjne. Zalecane rozpoczęcie leczenia od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferony • teryflunomid, • octan glatirameru, • fumaran dimetylu <p>W przypadku braku odpowiedzi rozpoczęcie leczenia lekami o wysokiej skuteczności</p> <p>Podjęcie alternatywne. Zalecane rozpoczęcie leczenia od leków o wysokiej skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab, • kładrybina, • okrelizumab • natalizumab • fingolimod, • ozanimod • ponesimod

3.2. Leczenie w dobie pandemii COVID-19

Ze względu na aktualną (w momencie opracowywania analizy) sytuację związaną z pandemią COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) wywołanym zakażeniem SARS-Cov2 zidentyfikowano 2 dokumenty opracowane przez PTN odnoszące się do sytuacji chorych z MS. W dokumentach zawarto zalecenia odnoszące się zarówno do sytuacji pacjentów zakażonych, niezakażonych COVID-19 jak również do kwestii wykonywanych szczepień przeciw COVID-19.

PACJENCI Z MS ZAKAŻENI SARS-COV2

W swoim stanowisku z 2020 roku PTN zaleca w przypadku zakażenia SARS-Cov2 niezwłocznie przedyskutować z pacjentem kwestię kontynuacji lub odstawienia DMT. Przy czym wszelkie decyzje powinny być oparte o stan pacjenta, jego wiek, a także mechanizm stosowanego obecnie DMT. U osób leczonych interferonami, octanem glatirameru, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu, u których występuje łagodny przebieg infekcji zasadne jest kontynuowanie terapii. Przerwanie terapii należy poważnie rozważyć w przypadku cięższego przebiegu zakażenia i stosowania leczenia immunosupresyjnego [122].

PACJENCI Z MS NIEZAKAŻENI SARS-COV2

Pacjenci z MS, u których nie doszło do zakażenia SARS-Cov2 powinni kontynuować leczenie z zastosowaniem interferonów, octanu glatirameru, teryflunomidu lub fumaranu dimetylu. U niezakażonych pacjentów leczonych fingolimodem, natalizumabem, kladrybiną, okrelizumabem lub alemtuzumabem wskazuje się na zwiększone ryzyko zakażenia, ale nie zaleca się przerwania terapii. W przypadku leczenia fingolimodem zalecane jest zwiększenie profilaktyki przeciwwirusowej, a w przypadku okrelizumabu, alemtuzumabu i kladrybiny opóźnienie przyjęcia kolejnych dawek leku. PTN zaleca, aby w przypadku niezbędnych wizyt pacjent był kierowany do wyizolowanego pomieszczenia. W przypadkach stabilnych, które nie zagrażają życiu i zdrowiu pacjenta zaleca się konsultacje z lekarzem przy wykorzystaniu narzędzi teleinformatycznych [122].

SZCZEPIENIA PRZECIW SARS-COV2 U PACJENTÓW Z MS

W stanowisku PTN odnoszącym się do kwestii szczepień profilaktycznych przeciwko SARS-Cov2 zaleca wykonywanie szczepień u wszystkich pacjentów leczonych interferonami, octanem glatirameru, teryflunomidem fumaranem dimetylu lub natalizumabem. W przypadku stosowania alemtuzumabu, kladrybiny, okrelizumabu lub fingolimodu należy uświadomić pacjenta o możliwej niepełnej odpowiedzi na szczepienie co wynika z mechanizmu tych leków. W przypadku tych leków ważny jest odpowiedni moment szczepienia (4–6 tygodni przed podaniem kolejnej dawki okrelizumabu, 3–6 miesięcy po zakończeniu cyklu leczenia kladrybiną, alemtuzumabem) [123].

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem 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 pacjenci z RRMS mają dostęp do 2 programów lekowych:

- program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35),
- program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35) [12].

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy (Rozdz. 6.1) szerzej przedstawiono opis PL B.29.

PROGRAM LEKOWY B.29

W ramach programu lekowego B.29 finansowane są następujące leki:

- interferon beta-1a, podawany podskórnym w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu,
- interferon beta-1a, podawany domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu,
- interferon beta-1b, podawany podskórnym w dawce 250 µg co drugi dzień,
- peginterferon beta-1a, podawany podskórnym w dawce 125 µg co dwa tygodnie,
- octan glatirameru, podawany podskórnym w dawce 20 lub 40 mg trzy razy w tygodniu
- teryflunomid, podawany doustnie w dawce 14 mg trzy razy w tygodniu,
- fumaran dimetylu podawany doustnie w dawce 240 mg dwa razy na dobę (Tabela 8) [12].

Do programu kwalifikują się pacjenci:

- z RRMS, które zostało potwierdzone w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, będących w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatniego roku wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo pojawiło się co najmniej 1 nowe ognisko gadolinowe (Gd+) lub

- lub pacjenci, u których występuję jedna z przesłanek do zmiany jednego leku I linii na inny tj. pacjenci, u których:
 - po roku stosowania jednego z leku pierwszej linii występowała częściowa nieskuteczność (definicja częściowej nieskuteczności opisana dokładnie w treści programu),
 - wystąpiły objawy niepożądane
 - według lekarza zamiana leków wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta (Tabela 9).

Tabela 8.
Leki refundowane w ramach PL B.29 [12]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Droga podania i dawkowanie	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Interferon beta-1a	Avonex®	Podanie domięśniowe 30 µg QW	Rpz.	Bezpłatny
	Rebif®	Podanie podskórne 44 µg TIW		
Interferon beta-1b	Betaferon®	Podanie podskórne 250 µg EOD	Rpz.	Bezpłatny
Peginterferon beta-1a	Plegridy®	125 µg Q2W*	Rpz.	Bezpłatny
Octan glatirameru	Copaxone®	Podanie podskórne 20 mg QD lub 40 mg TIW	Rp.	Bezpłatny
	Remurel®	Podanie podskórne 20 mg QD lub 40 mg TIW	Rp.	Bezpłatny
Fumaran dimetylu	Tecfidera®	Podanie doustne 240 mg BID	Rpz.	Bezpłatny
Teryflunomid	Aubagio®	Podanie doustne 14 mg QD	Rpz	Bezpłatny

BID – dwa razy dziennie (łac. *bis in die*; ang. *two times a day*); EOD – co drugi dzień (ang. *every other day*); Rp. – wydawane z przepisu lekarza; Rpz. - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; TIW – trzy razy w tygodniu (ang. *three times a week*); QD – raz dziennie (łac. *quaque die*; ang. *once a day*); QW – raz w tygodniu (ang. *once a week*); Q2W – co dwa tygodnie (ang. *once every two weeks*)

*Poprzedzone dawkami inicjującymi: 63 µg i (dzień 0) i 94 µg (dzień 14.)

Tabela 9.
Szczegółowy opis programu lekowego B.29 [12]

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

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania ponesimodu oraz leków aktualnie uwzględnionych w programie lekowym B.29 tj:

- interferonu beta-1a,
- interferonu beta-1b,
- pegylowanego interferonu beta-1a,
- octanu glatirameru,
- teryflunomidu,
- fumaranu dimetylu.

Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z: Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Niemiec (IQWiG) oraz Francji (HAS).

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ponesimodu u dorosłych pacjentów z RRMS wydały agencje SMC i HAS [124, 125]. Ponesimod jest także obecnie przedmiotem oceny agencji NICE (wydanie rekomendacji planowane na luty 2022 roku) [126]. Niemiecka agencja IQWiG wydała we wrześniu 2021 roku opinię, w ramach której uznała za zasadne finansowanie ponesimodu z zastrzeżeniem, że dodatkowa korzyść ze stosowania ponesimodu względem innych leków DMT (za odpowiednią terapię porównawczą uznano interferony beta oraz octan glatirameru) nie została udowodniona³ [128]. Na stronach pozostałych agencji HTA nie odnaleziono dokumentów dotyczących wydanych rekomendacji bądź trwającej oceny ponesimodu w terapii MS (Tabela 10).

Wszystkie analizowane agencje HTA wydały rekomendacje pozytywnie odnośnie do finansowania:

- interferonu beta-1a [129–135],
- interferonu beta-1b [130, 136–139],
- pegylowanego interferonu beta-1a [140–145],
- octanu glatirameru [130, 138, 146–149] (Tabela 10).

W przypadku teryflunomidu 3 agencje HTA (AOTMiT, IQWiG oraz CADTH) wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji leku u osób z RRMS co uargumentowały niewystarczającą efektywnością kliniczną [150–152]. Pozostałe agencje (NICE, SMC, HAS i PBAC) pozytywnie odniosły się do kwestii refundacji teryflunomidu [153–156]).

Niewystarczająca efektywność kliniczna była także powodem dla którego polska i niemiecka agencja HTA negatywnie oceniły finansowanie fumaranu dimetylu [157, 158]. W przypadku pozostałych analizowanych agencji rekomendacje dotyczące refundacji leku były pozytywne [159–162].

³ W metodologii IQWiG „dodatkowa korzyść” to pojęcie stosowane zamiast „większa korzyść” [127].

Tabela 10.
Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania terapii w I linii RRMS

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	IQWiG	HAS	CADTH	PBAC
Ponesimod	BR	W toku [126]	PR [124]	Brak dowodów świadczących o dodatkowej korzyści (2021) [128]	PR [125]	BR	BR
Leki z PL B.29							
Interferon beta-1a	PR (Rebif 2014 [129])	PR (2018 [130])	PR (Avonex 2003 [131])	BR	PR (Rebif 2012 [133]) PR (Avonex 2002 [132])	BR	PR (Rebif 2010 [135]) PR (Avonex 2011; [134])
Interferon beta-1b	PR (2014 [136])	PR (2018 [130])*	BR	BR	PR (2010 [137])	PR (2013, [138])	PR (2007, [139])
Peginterferon beta-1a	PR (2015 [140])	PR (2020 [141])	PR (2014 [142])	BR	PR (2015 [143])	PR (2015 [144])	PR (2014, [145])
Octan glatirameru	PR (2012 [146])	PR (2018 [130])	PR (2015 [147])	BR	PR (2011; [148])	PR (2013, [138])	PR (2015 [149])
Teryflunomid	NR (2015 [150])	PR (2014 [153])	PR (2014 [154])	NR (2014; [151])	PR (2014; [155])	NR (2013 [152])	PR (2013, [156])
Fumaran dimetylu	NR (2014 [157])	PR (2014 [163])	PR (2014 [159])	NR (2014 [158])	PR (2014; [160])	PR (2013) [161]	PR (2013 [162])

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja,

*Pozytywna rekomendacja dla produktu Extavia®, negatywna dla produktu Betaferon®

**Dotyczy wyłącznie II linii leczenia

***Populacja RES

4.3. Program lekowy B.29

Wniosek o refundację ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory) obejmuje dodanie tego leku do aktualnie obowiązującego (grudzień 2021 roku [12]) programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”. Poniżej przedstawiono pełną treść aktualnego programu B.29 [12].

Załącznik B.29.

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4 i 5 albo pacjenci spełniający kryterium 6.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) W przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 4) Brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru oraz wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu albo peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem; <ul style="list-style-type: none"> – pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem należy prowadzić zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) Badanie ogólne moczu; 3) Morfologia krwi z rozmazem; 4) Rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu <p>(Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.);</p>

<p>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> <ul style="list-style-type: none"> – stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; <p>6) Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; b) pacjentów uprzednio leczonych interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu; c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu. 		<p>5) Test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</p> <p>6) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące; 2) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia (podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego); 3) Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 (z wyjątkiem oceny funkcji tarczycy) wykonywane są: <ul style="list-style-type: none"> a) u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 6 miesięcy leczenia – co 3 miesiące, – następnie minimum co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii z rozmazem, która powinna być wykonywana co 3 miesiące, b) u dzieci i młodzieży: <ul style="list-style-type: none"> – przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc, – następnie co 3 miesiące lub częściej w razie konieczności (do decyzji lekarza leczącego); 4) Pozostałe badania powinny być wykonywane zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów
---	--	---

<p>2. Zamiana leków interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz teryflunomid</p> <p>Dopuszcza się zamianę 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: 		<p>Leczniczych.</p> <p>Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

- a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie

Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.

5. Aktualna praktyka kliniczna

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono:

- liczbę pacjentów leczonych w RRMS (w tym w ramach programów lekowych),
- najczęściej stosowane leki w ramach PL B.29,
- liczbę pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29,
- liczbę pacjentów zaprzestających leczenia.

5.1. Liczba leczonych pacjentów z RRMS

W opublikowanym w 2021 roku raporcie NFZ przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach 2 realizowanych w Polsce programów lekowych (PLB.29 i PL B.46) oraz poza tymi programami. W 2019 roku przeważająca część pacjentów było leczonych poza programami lekowymi. Patrząc jednak na lata 2013–2019 odsetek pacjentów leczonych w ramach programów lekowych z roku na rok wzrasta (Wykres 7). Zgodnie z danymi prezentowanymi na portalu Statystyki NFZ łączna liczba pacjentów leczonych w PL B.29 w 2020 roku wyniosła 15 109 osób [13, 24]. W opublikowanej w listopadzie 2021 roku na stronie AOTMiT analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla produktu Mavenclad przedstawiono nieco niższą liczbę pacjentów leczonych w PL B.29 (15 107 pacjentów). W ramach tego dokumentu przedstawiono także odsetki dotyczące zmiany populacji włączanej rok do roku do PL B.29 na przestrzeni lat 2014–2020 (dane na podstawie indywidualnych numerów PESEL). Na podstawie zebranych danych wynika, że w ostatnich 2 latach spada przyrost liczby osób leczonych w PL B.29, przy czym rok 2020 z wyjątkowo niskim przyrostem pacjentów (5,9%) należy traktować z ostrożnością ze względu na pandemię SARS-Cov2 (Tabela 11).

Wykres 7.

Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 oraz poza programami lekowymi w latach 2013–2019 [24]

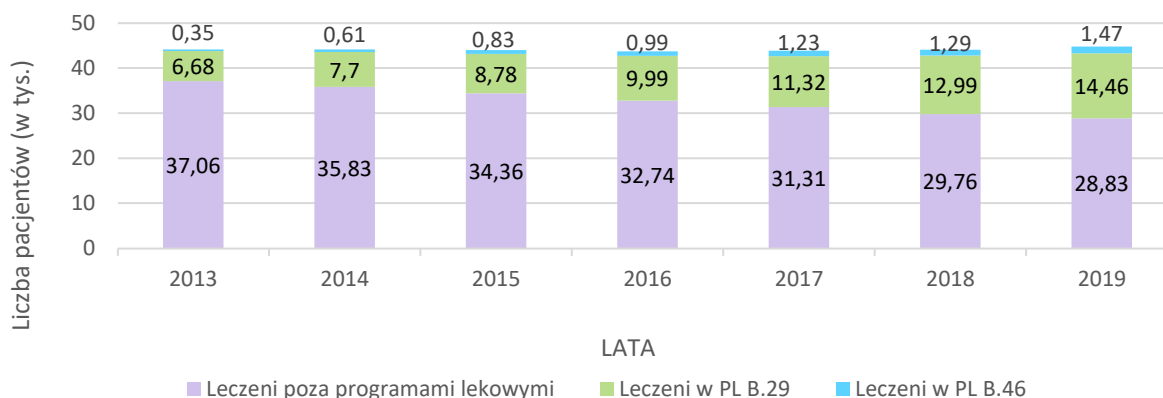


Tabela 11.
Liczebność populacji leczonej w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014–2020 w podziale na lata sprawozdawcze [164]

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Suma pacjentów leczonych w ramach PL B 29.	7607	8693	9858	11 195	12 795	14 263	15 107
Zmiana względem poprzedniego roku (%)	x	+14,3%	+13,4%	+13,6%	+14,3%	+11,5%	+5,9%

5.2. Najczęściej stosowane leki w ramach PL B.29

Najczęściej stosowanym lekiem dostępnym w ramie PL B.29 był w 2020 roku fumaran dimetylu (prawie 6900 pacjentów). W następnej kolejności najczęściej stosowano interferon beta-1b oraz octan glatirameru (Tabela 12). Najrzadziej stosowanym lekiem (niespełna 400 chorych) jest pegylowany interferon beta-1a.

Fumaran dimetylu został określony jako najczęściej stosowany lek w PL B.29 w opinii ekspertów prezentowanych w 2 opublikowanych przez AOTMiT analizach weryfikacyjnych dotyczących leków stosowanych w RRMS. W opublikowanej w czerwcu 2021 roku analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ocrevus opinie 4 ekspertów wskazywały, że fumaran dimetylu stosowany jest u 40–50% pacjentów z PL B.29. W drugiej kolejności stosowane są interferony beta (35–44%; Tabela 13) [28].

W opublikowanej także w czerwcu 2021 roku analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla produktu Zeposia (ozanimod) przedstawiono opinie 2 ekspertów (przy czym ekspert 2. to ten sam ekspert co w przypadku analizy dla leku Ocrevus) według których fumaran dimetylu stosowany jest u 40–60% pacjentów; a następnymi w kolejności interferony beta u maksymalnie 35% pacjentów z PL B.29 (Tabela 14) [27].

W opublikowanej w listopadzie 2021 roku analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego dla produktu Mavenclad przedstawiono analizę udziałów głównych opcji w programie B.29 na przestrzeni lat 2014–2020, w ramach której widoczny jest trend spadkowy udziału interferonów beta-1a, beta 1b i octanu glatirameru. Z kolei dla udziałów fumaranu dimetylu i teryflunomidu widoczny jest trend wzrostowy. Szczególnie widoczny jest szybki wzrost dominującego udziału fumaranu dimetylu w PL B.29 (Wykres 8, Wykres 9).

Tabela 12.
Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [165]

Lek	Liczba osób otrzymujących dany lek*				
	2017	2018	2019	2020	I połowa 2021
Interferon beta-1a (podawany podskórnie)	1216	1196	1114	1059	916
Interferon beta-1a (podawany domięśniowo)	2098	1766	1551	1377	1228
Interferon beta-1b	2347	3380	3013	2689	2408
Peginterferon beta-1a	319	416	417	385	362
Octan glatirameru	2347	2346	2237	2138	1954
Fumaran dimetylu	2720	4429	5939	6889	7141
Teryflunomid	75	613	1138	1456	1539
Alemtuzumab**	9	44	51	18	3

*Suma wszystkich pacjentów może przewyższać liczbę podawaną na portalu Statystyki NFZ ponieważ pacjent mógł stosować w ciągu roku 2 różne leki (zmiana leków).

**Alemtuzumab był finansowany w ramach PL B.29 do końca sierpnia 2021 roku, od września 2021 roku jest stosowany w ramach PL B.46.

Tabela 13.
Opinie ekspertów dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki z PL B.29 – analiza weryfikacyjna do wniosku refundacyjnego dla produktu Ocrevus [28]

Lek	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Fumaran dimetylu	41%	40%	50%	45–50%
Teryflunomid	8%	10%		25–30%
Octan glatirameru	13%	15%	50%	25–30%*
Interferony beta	44%	35%		

*Octan glatirameru i interferony beta-1b

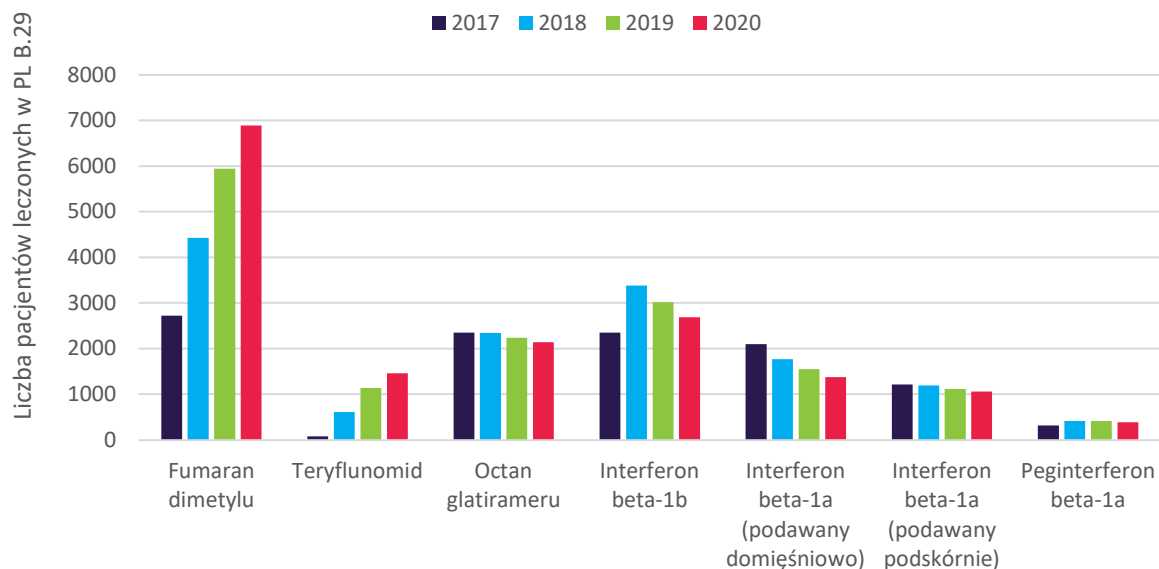
Tabela 14.
Opinie ekspertów dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki z PL B.29 – analiza weryfikacyjna do wniosku refundacyjnego dla produktu Zeposia [27]

Lek	Ekspert 1	Ekspert 2
Fumaran dimetylu	50–60%	40%
Teryflunomid	10%	10%
Octan glatirameru	bd	15%
Interferony beta	5–10%*	35%

*Interferon beta-1b podawany domięśniowo

Wykres 8.

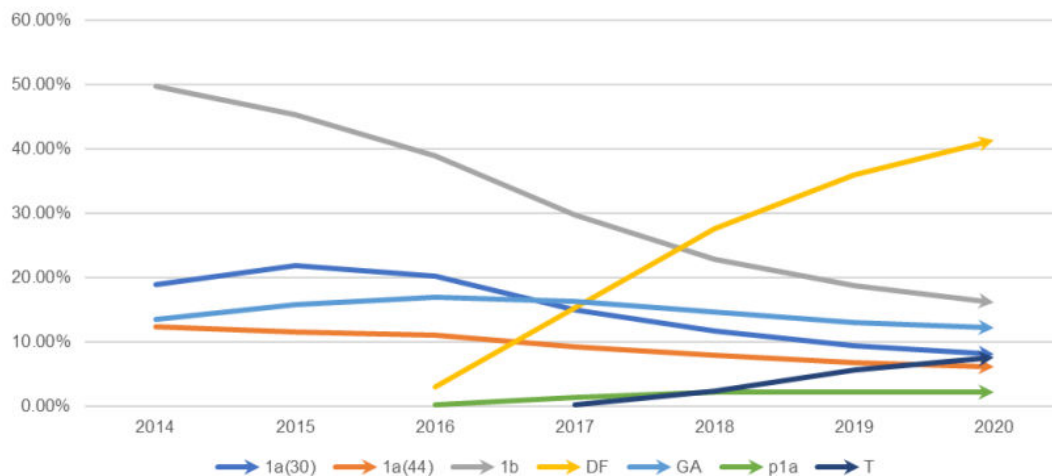
Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 w latach 2018–2020 [165]



Alemtuzumab był finansowany w ramach PL B.29 do końca sierpnia 2021 roku, od września 2021 roku jest stosowany w ramach PL B.46.

Wykres 9.

Analiza udziałów głównych opcji terapeutycznych (schematy monoterapii w ciągu roku) dostępnych w PL B.29 na przestrzeni 2014–2020 roku



Źródło grafiki: Analiza weryfikacyjna dla produktu Mavenclad (2021) [164]

1a(30) – interferon beta-1a (podanie domięśniowe); 1a(44) – interferon beta-1a (podanie podskórne); 1b – interferon beta-1b; DF – fumaran dimetylu; GA – octan glatirameru; p1a – peginterferon beta-1a; T – teryflunomid

5.3. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29

Jak zaznaczono w Rozdz. 4.1 pacjenci (po spełnieniu określonych kryteriów) mogą zmieniać lek w obrębie PL B.29. Zgodnie z danymi pochodzącymi z opublikowanych na stronie AOTMiT dokumentów dotyczących wniosków refundacyjnych dla produktu Zeposia i Ocrevus odsetek osób zmieniających lek w ramach PL B.29 wynosi od 10,2–20% [27, 166, 167] (Tabela 15).

Tabela 15.
Dane dotyczące odsetka pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29

Źródło	Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29
Analiza wpływu na budżet – wniosek refundacyjny dla produktu Ocrevus [166]	10,2%*
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – wniosek dla produktu Zeposia [167]	10,4%**
Analiza weryfikacyjna do wniosku refundacyjnego dla produktu Zeposia [27]	15–20%

*Na podstawie statystyk NFZ 2017-2019

**Na podstawie danych z NFZ i – Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych z lat 2016–2019.

***Na podstawie opinii ekspertów

5.4. Liczba pacjentów zaprzestających leczenia w ramach PL B.29

Na podstawie przytoczonych w publikacji Adamczyk-Sowa 2021 danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) wynika, że w 2019 roku 10% pacjentów z MS zaprzestało leczenia w programie PL.B.29. Najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia w PL B.29 były brak skuteczności leczenia (44,9%) i decyzja pacjenta (34,4%; Wykres 10) [26].

Wykres 10.
Najczęstsze przyczyny zaprzestania terapii w ramach PL B.29 [26]



6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (Rozdz.4.3) [12].

Terapia ponesimodem obejmie populację, dla której postulowany jest szeroki dostęp do terapii modyfikujących przebieg choroby (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Ponesimod (Ponvory®) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [94].

6.3. Komparatory

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

Populację docelową analiz HTA stanowią pacjenci leczeni w programie lekowym B.29, a zatem komparatorami dla ponesimodu są leki dostępne w tym programie [12]:

- teryflunomid, podawany doustnie w dawce 14 mg trzy razy w tygodniu
- fumaran dimetylu podawany doustnie w dawce 240 mg dwa razy na dobę
- octan glatirameru, podawany podskórnie w dawce 20 lub 40 mg trzy razy w tygodniu
- interferon beta-1a, podawany podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu
- interferon beta-1a, podawany domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu
- interferon beta-1b, podawany podskórnie w dawce 250 µg co drugi dzień
- peginterferon beta-1a, podawany podskórnie w dawce 125 µg co dwa tygodnie

Spośród wyżej wymienionych terapii najczęściej stosowany w ramach PL B.29 jest fumaran dimetylu, a najrzadziej – jedynie u niecałych 400 pacjentów – pegylowany interferon beta. W ostatnich latach wzrost częstości stosowania odnotowano dla fumaranu dimetylu i teryflunomidu (Rozdz. 5.2, Wykres 8, Wykres 9). Po podobnie jak ponesimod, fumaran dimetylu i teryflunomid to opcje do stosowania w formie doustnej.

6.4. Punkty końcowe

- Rzuty choroby oceniane jako:
 - Roczna częstość rzutów choroby (ARR)
 - Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby
- • Poziom niesprawności oceniany jako:
 - Potwierdzona w 3 miesiącu leczenia akumulacja niesprawności utrwalona (CDA3)
 - Potwierdzona w 6. miesiącu leczenia akumulacja niesprawności utrwalona (CDA6)
- • Zmiany w obrazie MRI definiowane jako:
 - Brak zmian Gd+ w obrazie T1
 - Brak nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
 - Liczba zmian Gd+ w obrazie T1
 - Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2
 - Liczba nowych zmian hipointensywnych w obrazie T1
 - Procentowa zmiana objętości mózgu
- • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli brak aktywności choroby (NEDA) oraz brak aktywności i progresji choroby (NEPAD)
- • Jakość życia oceniona za pomocą skali SF-36 i ocena funkcjonowania pacjenta wg złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC)
- Ocena zmęczenia pacjentów (FSIQ RMS)
- • Zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek powodu i z powodu AE
- • Bezpieczeństwo terapii

6.5. Metodyka

W ramach analizy klinicznej kwalifikowane będą:

- randomizowane badania kliniczne,
- przedłużenia badań klinicznych dla interwencji,
- badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji,
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji

7.1. Ponesimod

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA50 [94].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ponesimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P). Ponesimod łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P 1 znajdującego się na limfocytach [94].

Ponesimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu ponesimod wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego [94].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [94].

Ponvory 2 mg tabletki powlekane. Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 5 mm z napisem „2” z jednej strony i łukiem z drugiej strony [94].

Ponvory 3 mg tabletki powlekane. Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 5 mm z napisem „3” z jednej strony i łukiem z drugiej strony [94].

Ponvory 4 mg tabletki powlekane. Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 5 mm z napisem „4” z jednej strony i łukiem z drugiej strony [94].

Ponvory 5 mg tabletki powlekane. Zielona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „5” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony [94].

Ponvory 6 mg tabletki powlekane. Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „6” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony [94].

Ponvory 7 mg tabletki powlekane. Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletka powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „7” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 8 mg tabletki powlekane. Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „8” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony [94].

Ponvory 9 mg tabletki powlekane. Brązowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „9” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 10 mg tabletki powlekane. Pomarańczowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „10” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 20 mg tabletki powlekane. Żółta, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „20” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony [94].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ponesimod (produkt leczniczy Ponvory) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych [94].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczonego do rozpoczynania leczenia przez pierwsze 14 dni. Leczenie rozpoczyna się od jednej tabletki o mocy 2 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniu 1., a zwiększanie dawki odbywa się zgodnie z harmonogramem (Tabela 16) [94].

Tabela 16.
Schemat zwiększania dawki ponesimodu (produktu leczniczego Ponvory) [94]

Dzień	Dawka dobową
Dzień 1. i 2.	2 mg
Dzień 3. i 4.	3 mg
Dzień 5. i 6.	4 mg
Dzień 7.	5 mg
Dzień 8.	6 mg
Dzień 9.	7 mg
Dzień 10.	8 mg
Dzień 11.	9 mg
Dzień 12., 13., 14	10 mg

W przypadku przerwania procesu zwiększania dawki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki [94].

Dawka podtrzymująca

Po zakończeniu procesu zwiększania dawki zalecaną dawką podtrzymującą produktu Ponvory jest jedna tabletką o mocy 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę [94].

Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawek lub okresu podtrzymywania dawki:

- w razie pominięcia mniej niż 4 kolejnych dawek, należy wznowić leczenie z zastosowaniem pierwszej pominiętej dawki.
- jeżeli pominięto 4 lub więcej kolejnych dawek, należy ponownie rozpocząć leczenie od pierwszego dnia (2 mg) schematu zwiększania dawki (nowe opakowanie przeznaczone do rozpoczynania leczenia) [94].

W przypadku pominięcia 4 lub więcej kolejnych dawek ponesimodu w okresie zwiększania dawki lub podtrzymywania dawki zaleca się takie samo monitorowanie po podaniu pierwszej dawki jak w przypadku rozpoczynania leczenia [94].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne ponesimodu nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponesimod należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności [94].

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie klinicznych badań farmakologicznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich, zaburzeniami czynności nerek [94].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh). Stosowanie produktu leczniczego Ponvory jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C według klasyfikacji Child-Pugh) [94].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ponvory u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych [94].

Sposób podawania

Ponesimod należy podawać doustnie raz na dobę. Ponesimod może być przyjmowany z pokarmem lub bez [94].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

- stan niedoboru odporności
- u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu, przemijający udar niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA),
- niewydolność serca zdekompensowana, wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (New York Heart Association).
- u pacjentów, u których występuje blok przedsionkowo-komorowy (ang. *atrioventricular block*, AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, trzeciego stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent ma sprawny rozrusznik serca,
- ciężkie czynne zakażenia, czynne zakażenia przewlekłe,
- czynne nowotwory złośliwe,
- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C wg. ChildPugh),
- w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji [94].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ponvory® (Tabela 17) [94].

Tabela 17.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ponvory® [94]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy, asparaginianowej hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, grypa, nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie wirusowe dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie gardła, zapalenie płuc, limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, depresja, bezsenność, lęk, zawroty głowy, hipostezja, senność, migrena, obrzęk płamki żółte, uczucie wirowania, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, dyspepsja, ból pleców, ból stawów, ból w kończynach, skręcenie więzadła, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, dyskomfort w klatce piersiowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy, asparaginianowej, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Ponvory® (podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 19 maja 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [168].

STATUS REFUNDACYJNY

Produkt leczniczy Ponvory® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Wytwórcą produktu Ponvory® jest Janssen Pharmaceutica NV [169].

8. Charakterystyka komparatorów

8.1. Teryflunomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AA31) [78].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu -dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. *Dihydroorotate dehydrogenase*, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny *de novo*. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów [78].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [78].

Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej [92].

Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu [78].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Aubagio® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis*, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym [78].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapia teryflunomidem powinna być prowadzona pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka początkowa teryflunomidu to 14 mg podawane raz na dobę. Produkt leczniczy przeznaczony jest do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować w całości, popijając wodą [78].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l;
- kobiety karmiące piersią;
- pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością;
- pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia;
- dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym [78].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Aubagio® [78].

Tabela 18.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aubagio® [78]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Aubagio® (podmiot odpowiedzialny Sanofi-Aventis Groupe) otrzymał w dniu 26 sierpnia 2013 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 28 maja 2018 roku [78].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Aubagio® jest obecnie

finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Wytwórcą preparatu Aubagio® w Polsce jest Sanofi Winthrop Industrie (podmiot odpowiedzialny Sanofi-Aventis Groupe) [169].

8.2. Fumaran dimetylu

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (kod ATC: L04AX07) [82].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (*erythroid derived 2 like 2*)]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1;[NQO1]) [82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe, twarde [82].

Dostępne preparaty:

- Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki,
- Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde. Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki [82].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapia fumaranem dimetylu powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka początkowa wynosi 120 mg podawana dwa razy

na dobę. Po upływie 7 dni zaleca się stopniowe zwiększanie dawki do 240 mg dwa razy na dobę. Produkt leczniczy podawany jest doustnie, a kapsułkę należy połykać w całości wraz z posiłkiem [82].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [82].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera® [82].

Tabela 19.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera® [82]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecfidera® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 30 stycznia 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 września 2018 roku [82].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Tecfidera® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Wytwórcą preparatu Tecfidera® w Polsce jest Biogen (Denmark) Manufacturing ApS (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [169].

8.3. Octan glatirameru

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące (kod ATC: L03AX13) [78, 105].

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 [78, 105].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [78, 105].

Dostępne preparaty:

- Copaxone, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L,
- Copaxone, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 300 mOsmol/l,
- Remurel, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 265 mOsmol/l,
- Remurel, 40mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Wartość pH roztworu do wstrzykiwań wynosi od 5,5 do 7,0, a osmolarność około 300mOsmol/l,
- Glatiramer acetate Teva, 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L,
- Glatiramer acetate Teva, 40mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 –7,0 i osmolarności około 300mOsmol/L [78, 105].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkty lecznicze Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® wskazane są w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*, MS) [78, 105].

Produkty lecznicze Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® nie są wskazane u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego [78, 105].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapia octanem glatirameru powinna być pod ścisłą kontrolą lekarza neurologa oraz lekarza z doświadczeniem w leczeniu stwardnienia rozsianego [78, 105].

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Copaxone® i Remurel® wynosi 20 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (jedna ampułko-strzykawka) [78, 105].

Produkt leczniczy Copaxone®, Glatiramer acetate Teva® oraz Remurel® w dawce 40 mg zaleca się stosować we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu, z zachowaniem odstępów pomiędzy dawkami wynoszącym 48 h [78, 105].

Decyzję o długotrwałym leczeniu powinny być rozpatrywane indywidualnie przez lekarza prowadzącego [78, 105].

Należy poinstruować pacjentów w kwestii techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku. Pierwsza iniekcja powinna odbyć się pod nadzorem personelu medycznego. Należy każdorazowo zmieniać miejsce iniekcji w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowych infekcji [78, 105].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [78, 105].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem octanem glatirameru [78, 105].

Tabela 20.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych octanem glatirameru [78, 105].

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Copaxone® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH) otrzymał w dniu 31 marca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [78].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkty lecznicze Copaxone® oraz Remurel® są obecnie finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Copaxone® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH)
- Remurel® (podmiot odpowiedzialny Alvogen IPCo S.à.r.l.);
- Glatiramer acetate Teva® (podmiot odpowiedzialny Teva GmbH) [169].

8.4. Interferon beta-1a (podawany podskórnie)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07) [103].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif® (interferonbeta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogeny ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne [103].

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif® wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji. U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnym indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12godzinach, natomiast

ekspresji genów OAS1i OAS2 po 24godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszych szóstym podaniu. Dokładny mechanizm działania produktu Rebif® w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany [103].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko–strzykawce, we wkładzie lub we wstrzykiwaczu [103].

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450mOsm/l [103].

Dostępne preparaty Rebif:

- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Rebif 22 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 44 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 8,8 mikrograma/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 22 mikrogramy/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,
- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,
- Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,
- Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
- Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [103].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Rebif® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat [103].

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów [103].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Rebif® podawany jest podskórnie, w postaci wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Rebif® zaleca się

premedykację środkiem przeciwbólowym każdorazowo przed wykonaniem wstrzyknięcia oraz 24 h po każdym wstrzyknięciu [103].

Zalecana dawka początkowa wynosi 44 µg podawane podskórnie trzy razy w tygodniu. Pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek zaleca się zastosowanie mniejszej dawki wynoszącej 22 µg, podawanej trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę produktu leczniczego w czasie trwania terapii należy zwiększać stopniowo w celu zmniejszenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji. Leczenie produktem leczniczym Rebif® powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego [170].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze [103].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rebif® [103].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebif® [103]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Rebif® (podmiot odpowiedzialny Merck Europe B.V.) w dniu 4 maja 1998 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 4 maja 2008 roku [103].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Rebif® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Wytwórcą preparatu Rebif® w Polsce jest Merck Serono S.p.A. (podmiot odpowiedzialny Merck Europe B.V.) [169].

8.5. Interferon beta-1a (podawany domięśniowo)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Interferony (kod ATC: L03AB07) [98]

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, beta2-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 SR odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR nie została do końca ustalona [98].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór [98].

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a [98].

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jednorazowego użytku zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a w roztworze o objętości 0,5 ml [98].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Avonex® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; produkt leczniczy Avonex® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów;

- pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.

Produkt leczniczy Avonex® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR [98].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka wynosi 30 µg (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym podawana raz w tygodniu. W celu zmniejszenia występowania zdarzeń niepożądanych terapię produktem leczniczym można rozpocząć od dostosowywania dawki. Wówczas leczenie rozpoczyna się od ¼ lub ½ dawki początkowej, zwiększając cotygodniowo aż do osiągnięcia dawki całkowitej (30 µg / tydz.). Zaleca się premedykację lekiem przeciwbólowym o działaniu przeciwgorączkowym każdorazowo przed wstrzyknięciem produktu leczniczego oraz 24 h po każdym wstrzyknięciu w celu złagodzenia objawów grypopodobnych [98].

Po dwóch latach leczenia należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta. Decyzję o ewentualnym przedłużeniu leczenia podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Jeśli u pacjenta wystąpi przewlekły przebieg stwardnienia rozsianego należy natychmiast przerwać leczenie. Produkt leczniczy podawany jest za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego jednorazowego użytku podawanego domięśniowo. Zalecanym miejscem do iniekcji jest górna, zewnętrzna powierzchnia uda. Cotygodniowo należy zmieniać miejsce iniekcji produktu leczniczego [98].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi [98].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Avonex® [98].

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Avonex® [98]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Avonex® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 13 marca 1997 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej dnia, które ostatnio zostało przedłużone 13 marca 2007 roku [98].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Avonex® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”[12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Wytwórcą preparatu Avonex® w Polsce jest Biogen Inc. (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [169].

8.6. Interferon beta-1b

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Cytokiny, interferony, leki immunostymulujące (kod ATC: L03AB08) [99].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i

dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi [99].

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 [99].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej [99].

Rekombinowany interferon beta-1b 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu [99].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Interferon beta-1b jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [99].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapia interferonem beta-1b powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego [99].

Zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 250 g podawana we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień. Na początku leczenia zaleca się stopniowe zwiększanie dawki produktu leczniczego,

rozpoczynając od podania 62,5 µg (0,25 ml) podskórnie w dniu 1., 3. oraz 5. leczenia. Następnie w 7., 9. oraz 11.dniu należy podać 125 µg (0,5 ml), aż do osiągnięcia dawki końcowej wynoszącej 250 µg (1,0 ml) [99].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi, pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby [99].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Betaferon® [99].

Tabela 23.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem beta-1b [99]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Betaferon® (podmiot odpowiedzialny Bayer AG) otrzymał w dniu 30 listopada 1995 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 31 stycznia 2006 roku [99].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Betaferon® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Wytwórcą preparatu Betaferon® w Polsce jest Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (podmiot odpowiedzialny Bayer AG).
- Wytwórcą preparatu Extavia® w Polsce jest Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (podmiot odpowiedzialny Novartis Pharma GmbH) [169].

8.7. Peginterferon beta-1a

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB13) [76].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został w pełni poznany. Peginterferon wiąże się z receptorem interferonu typu I zapoczątkowując kaskadę reakcji prowadzącą do regulacji ekspresji genów odpowiedzi na interferon oraz pełni rolę mediatora w hamowaniu migracji komórek T przez barierę krew-mózg, oddziaływaniu na stężenie cytokin prozapalnych (IL-2, IL-12, TNF- α , TNF- γ) oraz przeciwzapalnych (IL-4, IL-10, IL-27) [76].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1 [76].

Dostępne preparaty:

- Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
- Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym,
- Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym,
- Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym [76].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [76].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapia peginterferonem beta-1a powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zalecana dawka wynosi 125 μ g we wstrzyknięciu podskórnym podawane co 2 tygodnie. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki od 63 μ g w pierwszej dawce (dzień 0), następnie 94 μ g w drugiej dawce (dzień 14.) aż do osiągnięcia dawki pełnej wynoszącej 125 μ g w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę produktu leczniczego

podaje się co 14 dni. Stopniowe zwiększanie dawki ma na celu zminimalizowanie wystąpienia objawów grypopodobnych, które mogą wystąpić po wdrożeniu terapii produktem leczniczym Plegridy®. Profilaktycznie zaleca się premedykację środkami przeciwwirusowymi, przeciwzapalnymi oraz przeciwbólowymi [76].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, peginterferon lub którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze [76].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Plegridy® [76].

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Plegridy® [76]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Plegridy® (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) otrzymał w dniu 18 lipca 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25 marca 2019 roku [76].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 produkt leczniczy Plegridy® jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”[12].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

- Wytwórcą preparatu Plegridy® w Polsce jest Biogen Inc. (podmiot odpowiedzialny Biogen Netherlands B.V.) [169].

9. Bibliografia

1. Klineova S, Lublin FD. (2018) Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 8(9):1–11.
2. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. (2013) Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 80(11):1018–1024.
3. Misiurewicz-Gabi A. (2021) Priorytety na rok 2021 w leczeniu stwardnienia rozsianego ►. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Priorytety-na-rok-2021-w-leczeniu-stwardnienia-rozsianego-,41230.html> (23.9.2021).
4. Róg T. (2016) Stwardnienie rozsiane. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/151119> (21.5.2021).
5. Portal Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postacie SM. RRMS. Dostęp: <https://ptrs.org.pl/strona/7,rzutowo-remisyjna-postac-sm> (1.8.2022).
6. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. (2012) Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 5(1):57–69.
7. Hawton AJ, Green C. (2016) Multiple sclerosis: relapses, resource use, and costs. *Eur J Health Econ* 17(7):875–884.
8. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Absencja chorobowa. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (24.5.2021).
9. Orzecznictwo lekarskie. Portal Statystyczny ZUS . Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie> (1.8.2022).
10. Williams AE, Vietri JT, Isherwood G, Flor A. (2014) Symptoms and Association with Health Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results of a US Patient Survey. *Mult Scler Int* 2014:203183.
11. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570 (1.8.2022).
12. MZ. (2021) 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. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/fe1ca9c-28ff-4009-9764-7006523fad00>.
13. NFZ. (2021) Statystyki NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2020-01&S.DateTo=2020-12&S.DrugProgram=B.29&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>.
14. Misiurewicz-Gabi A. (2020) Długoterminowe planowanie ścieżki leczenia SM. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Dlugoterminowe-planowanie-sciezki-leczenia-SM,39013.html>.
15. Klasyfikacja ICD-10 . Stwardnienie rozsiane. Dostęp: http://onkologia-online.pl/icd10/show/2684,stwardnienie_rozsiane (21.5.2021).
16. Portal Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postacie SM. Dostęp: <https://ptrs.org.pl/postacie-sm> (1.8.2022).
17. Portal Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postacie SM. Postać wtórnie-postępująca. Dostęp: <https://ptrs.org.pl/strona/9,wtornie-postepujaca-postac-sm> (1.8.2022).
18. Portal Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Postacie SM. Pierwotnie postępująca postać SM. Dostęp: <https://ptrs.org.pl/strona/8,pierwotnie-postepujaca-postac-sm> (1.8.2022).
19. Potemkowski A. (2015) Zespół klinicznie izolowany a stwardnienie rozsiane — podstawy komunikacji z pacjentem. *Polski Przegląd Neurologiczny* 11(1):1–6.
20. Portal Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. CIS, RIS. Dostęp: <https://ptrs.org.pl/strona/10,cis-ris> (1.8.2022).
21. Hassan-Smith G, Douglas MR. (2011) Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med* 72(Sup10):M146–M151.
22. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. (2020) Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 26(14):1816–1821.

23. European Multiple Sclerosis Platform. (2021) MS BAROMETER 2020. Dostęp: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2021/03/MS-Barometer2020-Final-Full-Report-Web.pdf>.
24. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2021) NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>.
25. (2021) Analizy MZ. Stwardnienie rozsiane. Dostęp: https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/index.html.
26. Adamczyk-Sowa M, Bartosik-Psujek H, Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J. (2021) Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Uczelnia Łazarskiego. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. Dostęp: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_DOI_18.05.21_1_.pdf.
27. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AWA/57_OT.4231.14.2021_Zeposia_RRMS_21.06.02_BIP.pdf.
28. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021_Ocrevus_RRSM_2021.06.02_BIP.pdf.
29. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. (2016) Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurology* 16(1):134.
30. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 51(1):82–85.
31. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2010) Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 44(5):443–452.
32. Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kułakowska A. (2018) Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord* 21:51–55.
33. Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2014) Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci* 59(1):34–38.
34. Gałązka-Sobotka, Gierczyński J, Gryglewicz J. (2018) Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego. W aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce. Dostęp: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf.
35. Rzepiński Ł, Maciejek Z. (2018) Heterogenność etiopatogenezy stwardnienia rozsianego w kontekście danych klinicznych, immunohistochemicznych, autopsyjnych oraz aktualnych możliwości terapeutycznych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 14(1):1–9.
36. Stasiótek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
37. Selmaj K. (2005) Stwardnienie rozsiane — kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):99–105.
38. Bartosik-Psujek H. (2014) Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego – nowe możliwości terapeutyczne. *Aktualności Neurologiczne* 14(2):117–123.
39. Gierczyński W. Obraz kliniczny chorych na stwardnienie rozsiane w kontekście rehabilitacji opartej na objawach *Horyzonty współczesnej fizjoterapii* Poznań 2016.
40. Costello K, Kalb R. (2019) The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis (UPDATED). Dostęp: <https://ms-coalition.org/the-use-of-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis-updated/> (25.5.2021).
41. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. (2009) Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 15(5):627–631.
42. Milo R, Kahana E. (2010) Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 9(5):A387-394.
43. Tullman MJ. (2013) Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 19(2 Suppl):S15-20.
44. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
45. Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.
46. Bartosik-Psujek H. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 8(2):76–83.

47. Sicotte NL. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozсіяnym: rola badań konwencjonalnych. Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/536/original/35-43.pdf>.
48. Biernacka E. (2016) Precyzyjne kryteria rozpoznania SM skracają czas diagnostyki. Dostęp: <https://pulsmedycyny.pl/precyzyjne-kryteria-rozpoznania-sm-skracaja-czas-diagnostyki-906750> (25.5.2021).
49. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, i in. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17(2):162–173.
50. Renoux C. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozсіяnego: odległe czynniki prognostyczne. *Neurologia po dyplomie* 7(3):26–35.
51. Rosiak K, Zagożdżon R. (2017) Jakość życia oraz wsparcie społeczne u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym. *Psychiatr. Pol.* 51(5):923–935.
52. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozсіяnego. Zmęczenie u osób z SM. Dostęp: <http://lodz.ptsr.org.pl/old/strona49.html> (26.5.2021).
53. Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. (2017) Rozszerzona Skala Niepełnosprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 13(1):32–35.
54. Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dostęp: <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> (25.5.2021).
55. Fundacja na rzecz chorych na SM im. A. Salawy. (2021) Stwardnienie Rozсіяne. Najnowsze wiadomości. Dostęp: <http://www.fundacja-sm.org/najnowsze-wiadomosci-o-stwardnieniu-rozsiazym> (25.5.2021).
56. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. (2018) Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron* 97(4):742–768.
57. Stępień A. (2016) Strategia postępowania terapeutycznego. Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-adam-stepien.pdf>.
58. Medexpres. Pacjenci z postacią wtórnie postępującą SM - ostatnią grupą chorych z SM, która nie ma refundowanej terapii. Dostęp: <http://www.medexpress.pl/pacjenci-z-postacia-wtornie-postepujaca-sm-ostatnia-grupa-chorych-z-sm-ktora-nie-ma-refundowanej-terapii/79813> (25.5.2021).
59. WebMD. When RRMS Becomes SPMS. Dostęp: <https://www.webmd.com/multiple-sclerosis/ms-relapsing-remitting-secondary-progressive> (25.5.2021).
60. Ziemssen T, Tolley C, Bennett B, Kilgariff S, Jones E, Pike J, Tomic D, Piani-Meier D, Lahoz R. (2020) A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 38:101861.
61. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Pauli FD, Auer M, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. (2016) Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLOS ONE* 11(7):e0158978.
62. Renoux C. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozсіяnego: odległe czynniki prognostyczne. *Neurologia po dyplomie* Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/553/original/26-35.pdf?1477043146>.
63. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, Cutter G, Reider N. (2015) A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler* 21(3):263–281.
64. Dymecka J, Gerymski R. (2019) Niepełnosprawność a jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym. Mediacyjna rola zapotrzebowania na wsparcie społeczne [Disability and the quality of life of patients with multiple sclerosis. Mediating role of the need for social support]. 46:63–78.
65. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. (2006) Costs and quality of life in multiple sclerosis: A cross-sectional study in the United States. *Neurology* 66(11):1696–1702.
66. Fragoso YD, Gomes S, Goncalves MVM, Machado SCN, Morales R de R, Oliveira FTM de, Oliveira JF de, Olmo NRS, Parolin MKF, Siquineli F, Stoney PN. (2015) Patients with multiple sclerosis do not necessarily consume more alcohol or tobacco than the general population. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 73:828–833.
67. Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. (2020) Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open* 10(11):e041249.
68. Braley TJ, Chervin RD. (2010) Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep* 33(8):1061–1067.
69. Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, Flachenecker P, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK. (2019) Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 25(12):1641–1652.
70. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, McKay KA, Berrigan LI, Marrie RA, CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2016) Fatigue and Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 18(2):96–104.

71. Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. (2019) Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 28:276–282.
72. Opara J, Broła W. (2017) Quality of Life and Burden in caregivers of Multiple Sclerosis patients. *Physiotherapy and Health Activity* 25(1):9–16.
73. Hiele K van der, Gorp DAM van, Heerings M a. P, Jongen PJ, Klink JJJ van der, Beenakker E a. C, Eijk JJJ van, Frequin STFM, Geel BM van, Hengstman GJD, Hoitsma E, Mostert JP, Verhagen WIM, Gans K de, Zemel D, i in. (2019) Caregiver strain among life partners of persons with mild disability due to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 31:5–11.
74. Goodwin E, Green C. (2015) A Quality-Adjusted Life-Year Measure for Multiple Sclerosis: Developing a Patient-Reported Health State Classification System for a Multiple Sclerosis-Specific Preference-Based Measure. *Value in Health* 18(8):1016–1024.
75. Stasiołek M, Połatyńska K. (2015) Przyszłość terapii stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzież. *Neurologia Dziecięca* 24(49):39–46.
76. ChPL Plegridy (peginterferon beta 1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf.
77. Neurologia Praktyczna. Peginterferon w Europie. Dostęp: <https://neurologia-praktyczna.pl/a1635/Peginterferon-w-Europie.html> (10.11.2021).
78. ChPL Copaxone (octan glatirameru). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-05-08_Copaxone_SPC_var_131+139_clean.pdf.
79. Kluszczyński T. (2018) Krajobraz Stwardnienia Rozsianego w Europie. Dostęp: http://90c.pl/programywneurologii/files/6015/2352/7900/SM_Polska_na_tle_krajow_Europy_Programy_Lek_owe_08.02.2018.pdf.
80. Porównanie ofatumumabu i teryflunomidu w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/263521> (10.11.2021).
81. CHPL Aubagio (teryflunomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf.
82. ChPL Tecfidera (fumaran dimetylu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
83. ECTRIMS: potwierdzono wysoką skuteczność i profil bezpieczeństwa leku tecfidera. Dostęp: <https://www.rynekzdrowia.pl/Neurologia/ECTRIMS-potwierdzono-wysoka-skuteczosc-i-profil-bezpieczenstwa-leku-tecfidera,165684,208.html> (10.11.2021).
84. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. (2019) Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology* 15(1):53–58.
85. D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J. (2016) Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 7(1):18–33.
86. Harper JS, Manukian NT, Kern DM. (2021) Differences in Expected Number of Clinical Management Events Before and During Treatment With Sphingosine-1-phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. Poster presented at the 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 13-15 October 2021; Vienna, Austria. Dostęp: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/abstracts/information-for-speakers-authors.html>.
87. Duquette P, Yeung M, Mouallif S, Nakhaipour HR, Haddad P, Schecter R. (2019) A retrospective claims analysis: Compliance and discontinuation rates among Canadian patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies. *PLOS ONE* 14(1):e0210417.
88. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, Lee L, Emond F, Ward BJ, Laneuville P, Schecter R. (2018) Sequencing of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: perspectives and approaches. *Neural Regen Res* 13(11):1871–1874.
89. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, i in. (2021) Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 78(5):558–567.
90. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, Berkani O, Mueller MS, Sidorenko T, Radue E-W, Melanson M. (2014) Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(11):1198–1208.
91. ChPL Mayzent (siponimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_pl.pdf.
92. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf.
93. ChPL Zeposia (ozanimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf.

94. ChPL Ponvory (ponesimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf.
95. Meacci E, Garcia-Gil M. (2019) S1P/S1P Receptor Signaling in Neuromuscular Disorders. *Int J Mol Sci* 20(24):E6364.
96. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. (2017) Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 14(4):859–873.
97. ChPL Kesimpta (ofatumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf.
98. ChPL Avonex (IFNB-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf.
99. ChPL Betaferon (IFNB-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf.
100. ChPL Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pl.pdf.
101. ChPL Mavenclad (kladrybina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf.
102. ChPL Ocrevus (okrelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf.
103. ChPL Rebif (IFNB-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
104. ChPL Tysabri (natalizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf.
105. ChPL Remurel (octan glatirameru). Dostęp: <https://imeds.pl/remurel/charakterystyka>.
106. (2017) Rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym - Stwardnienie rozsiane. Dostęp: https://rejsm.agh.edu.pl/pdf/epidemiologia_sm.pdf.
107. Tiftikçioğlu Bİ. (2018) Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Noro Psikiyatry Ars* 55(Suppl 1):S46–S48.
108. Julian L. (2012) Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym. *Neurologia po dyplomie* 7(1):21–32.
109. Ryan J, Woods RL, Britt CJ, Murray AM, Shah RC, Reid CM, Wolfe R, Nelson MR, Orchard SG, Lockery JE, Trevaks RE, Storey E. Normative Data for the Symbol Digit Modalities Test in Older White Australians and Americans, African-Americans, and Hispanic/Latinos. *J Alzheimers Dis Rep* 4(1):313–323.
110. Tylka J, Piotrowicz R. (2009) Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiol Pol* 67:1166–1169.
111. Healy BC, Glanz BI, Swallow E, Signorovitch J, Hagan K, Silva D, Pelletier C, Chitnis T, Weiner H. (2021) Confirmed disability progression provides limited predictive information regarding future disease progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 7(2):2055217321999070.
112. Beadnall HN, Wang C, Van Hecke W, Ribbens A, Billiet T, Barnett MH. (2019) Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? *Ther Adv Neurol Disord* 12:1756286418823462.
113. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
114. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, i in. (2021) Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 14:17562864211039648.
115. NICE UK. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Disease-modifying+therapies+for+multiple+sclerosis+NICE+UK>.
116. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA, Canadian MS Working Group. (2020) Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci* 47(4):437–455.
117. NHS England. (2019) Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>.
118. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, i in. (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 24(2):96–120.

119. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, i in. (2018) Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90(17):777–788.
120. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, Giovannoni G, Miller D, Rashid W, Schmierer K, Shehu A, Silber E, Young C, Zajicek J. (2015) Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 15(4):273–279.
121. Gallo P, Van Wijmeersch B, ParadigMS Group. (2015) Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol* 22 Suppl 2:14–21.
122. Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kalinowska A, Kułakowska A, Zakrzewska-Pniewska B, Zaborski J. (2020) Stanowisko dot. leczenia SM w przypadku ryzyka zakażenia koronawirusem wywołującym COVID-19. *Polski Przegląd Neurologiczny* 16(1):59–61.
123. Polskie Towarzystwo Neurologiczne. (2021) Stanowisko dot. szczepień przeciwko SARS-CoV-2 dostępnymi w Polsce szczepionkami u pacjentów z SM. Dostęp: <http://ptneuro.pl/aktualnosc/stanowisko-dot-szczepien-przeciwko-sars-cov-2-dostepnymi-w-polsce-szczepionkami-u>.
124. SMC. (2021) Ponesimod titration pack and 20mg film-coated tablets (Ponvory®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6424/ponesimod-ponvory-abbreviated-final-october-2021-for-website.pdf>.
125. HAS. (2021) Commission de la Transparence. Ponvory. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19290_PONVORY_PIC_INS_AvisDef_CT19290.pdf.
126. NICE UK. Ponesimod for treating relapsing multiple sclerosis [ID1393]. In development. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10556> (24.9.2021).
127. IQWiG. (2020) General Methods Version 6.0 of 5 November 2020. Dostęp: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-0.pdf.
128. IQWiG. (2021) [A21-83] Ponesimod (multiple sclerosis) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-83.html> (24.9.2021).
129. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 roku w sprawie objęcia refundacją produktu Rebif. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif.pdf.
130. NICE UK. (2018) Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis TA 527. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/resources/beta-interferons-and-glatiramer-acetate-for-treating-multiple-sclerosis-pdf-82606845513157>.
131. SMC. (2003) Advice No 58/03 Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1283/avonex.pdf>.
132. HAS. (2012) Transparency Committee opinion. Avonex. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031305.pdf>.
133. HAS. (2012) Transparency committee opinion. Rebif. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_ct_3166.pdf.
134. PBAC. (2011) Public Summary Document. Interferon beta 1a (Avonex). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/nov-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
135. PBAC. (2010) Public Summary Document. Interferon beta 1a (Rebif). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf>.
136. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 roku. Produkt leczniczy Betaferon. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betaferon.pdf.
137. HAS. (2010) Transparence Committee Opinion. Betaferon. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/betaferon_ct_4317.pdf.
138. CADTH. (2013) Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf.
139. PBAC. (2007) Public Summary Document. Interferon beta 1b. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Interferon_beta.pdf.
140. AOTMiT. (2015) Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Produkt leczniczy Plegridy. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/REK/RP_48_2015_Plegridy.pdf.
141. NICE UK. (200)n.e. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis TA624. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/resources/peginterferon-beta-1a-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82609017256645>.

142. SMC. (2014) Advice No 1018/14. Plegridy. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2127/peginterferon_beta_1a_plegridy_final_dec_2014_for_website.pdf.
143. HAS. (2015) Transparence Committee opinion. Plegridy. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf.
144. CADTH. (2015) CADTH recommendation Plegridy (peginterferon beta 1a). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf.
145. PBAC. (2014) Public Summary Document. Peginterferon beta-1a. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf>.
146. AOTM. (2012) Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia. Produkt leczniczy Copaxone. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf.
147. SMC. (2015) Advice No 1108/15. Copaxone. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1772/glatiramer_acetate_copaxane_abbreviated_final_nov_2015_for_website.pdf.
148. HAS. (2011) Transparence Committee Opinion. Copaxone. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/copaxone_ct_9471.pdf.
149. PBAC. Positive recommendations. March 2015.
150. AOTMiT. (2015) Rekomendacja nr 30/2015 z 13 kwietnia 2015 r. Produkt leczniczy Aubagio. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf.
151. IQWiG. (2014) Teriflunomide – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a13-38_teriflunomid_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=185744.
152. CADTH. (2013) CADTH recommendation. Aubagio (teriflunomide). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf.
153. NICE UK. (2014) Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.
154. SMC. (2014) Advice No 940/14. Aubagio. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2382/teriflunomide_aubagio_final_january_2014_amended_030314_for_website.pdf.
155. HAS. (2014) Transperency Committee Opinion. Aubagio. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/aubagio_version_anglaise_ct13125.pdf.
156. PBAC. (2013) Public Summary Document. Teriflunomide. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/teriflunomide-psd-07-2013.pdf>.
157. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Produkt leczniczy Tecfidera. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/REK/RP_250_2014_Tecfidera.pdf.
158. IQWiG. (2014) Dimethyl fumarate – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a14-14_dimethyl-fumarate_extract-of-dossier-assessment.pdf?rev=185545.
159. SMC. (2014) Advice No 886/13. Tecfidera. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1570/dimethyl_fumarate_tecfidera_final_july_2013_amended_030414_for_website.pdf.
160. HAS. (2014) Transparency Committee Opinion. Tecfidera. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/tecfidera_en_ct13005_val.pdf.
161. CADTH. CADTH recommendations. Tecfidera (dimethyl fumarate). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf.
162. PBAC. (2013) Public Summary Document. Dimethyl fumarate. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate-psd-07-2013.pdf>.
163. NICE UK. (2014) Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis TA 320. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602480191173>.
164. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AWA/125_AWA_OT.4231.39.2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf.
165. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (31.5.2021).
166. (2021) Analiza wpływu na budżet. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Dostęp:

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AW/65_AW_OT.4231.20.2021_Ocrevus_BIA.pdf.
167. (2021) Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AW/57_AW_OT.4231.14.2021_Zeposia_BIA.pdf.
168. EMA. (2021) Ponvory. EMA authorization details. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory> (11.6.2021).
169. URPL. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
170. ChPL Rebif (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
171. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, i in. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2):292–302.

10. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele	
Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące MS w Polsce 13
Tabela 2.	Dane dotyczące liczby pacjentów z RRMS w Polsce 13
Tabela 3.	Kryteria rozpoznania MS wg McDonalda (aktualizacja z 2017 roku) [44] 18
Tabela 4.	Dane dotyczące odczuwania zmęczenia u pacjentów z MS 24
Tabela 5.	Leki modyfikujące przebieg RRMS* [71, 73, 74, 76, 77, 80, 87, 88, 92–100] 29
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS 34
Tabela 7.	Szczegółowe zapisy wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia RRMS z zastosowaniem DMT 36
Tabela 8.	Leki refundowane w ramach PL B.29 [11] 40
Tabela 9.	Szczegółowy opis programu lekowego B.29 [11] 41
Tabela 10.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania terapii w I linii RRMS 43
Tabela 11.	Liczebność populacji leczonej w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014–2020 w podziale na lata sprawozdawcze [159] 49
Tabela 12.	Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [160] 50
Tabela 13.	Opinie ekspertów dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki z PL B.29 – analiza weryfikacyjna do wniosku refundacyjnego dla produktu Ocrevus [23] 50
Tabela 14.	Opinie ekspertów dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki z PL B.29 – analiza weryfikacyjna do wniosku refundacyjnego dla produktu Zeposia [22] 50
Tabela 15.	Dane dotyczące odsetka pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 52
Tabela 16.	Schemat zwiększania dawki ponesimodu (produktu leczniczego Ponvory) [89] 56
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ponvory® [89] 58
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aubagio® [73] 61
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecfidera® [77] 63
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych octanem glatirameru [73, 100] 65
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rebif® [98] 68
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Avonex® [93] 71
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem beta-1b [94] 73
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Plegridy® [71] 75
Tabela 25.	Zmodyfikowane w 2010 roku kryteria McDonalda w RRMS [166] 86
Tabela 26.	Rozszerzona skala niesprawności (EDSS) [48, 49] 87
Wykresy	
Wykres 1.	Liczba zaświadczeń L4 wydanych u osób ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10: G35) w latach 2016–2021* wg danych ZUS [8] 14
Wykres 2.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w latach 2016–2021* wg danych ZUS [8] 14
Wykres 3.	Liczba pierwszorazowych orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016–2020 z powodu rozpoznania stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) wg danych ZUS [8] 15

Wykres 4.	Liczba ponownych orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016–2020 z powodu rozpoznania stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) wg danych ZUS [8]	15
Wykres 5.	Najczęściej występujące choroby współistniejące w przebiegu MS [58]	22
Wykres 6..	Wpływ niesprawności mierzonej w skali EDSS na jakość życia pacjentów z MS [60].....	23
Wykres 7.	Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 oraz poza programami lekowymi w latach 2013–2019 [19]	48
Wykres 8.	Liczba pacjentów MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 w latach 2018–2020 [160].....	51
Wykres 9.	Analiza udziałów głównych opcji terapeutycznych (schematy monoterapii w ciągu roku) dostępnych w PL B.29 na przestrzeni 2014–2020 roku	51
Wykres 10.	Najczęstsze przyczyny zaprzestania terapii w ramach PL B.29 [21].....	52

Rysunki

Rysunek 1.	Potrzeby pacjentów chorujących na MS.....	9
Rysunek 2.	Przebieg RRMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [16]).....	11
Rysunek 3.	Przebieg SPMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [16]).....	11
Rysunek 4.	Przebieg PPMS w zależności od czasu (opracowanie własne na podstawie Hassan-Smith 2011 [16]).....	11
Rysunek 5.	Czynniki ryzyka zachorowania na MS.....	17
Rysunek 6.	Przebieg kliniczny RRMS oraz SPMS (Stępień 2016).....	21
Rysunek 7.	Cechy demograficzne i kliniczne związane z czasem osiągnięcia odległej nieodwracalnej niesprawności u pacjentów z MS (opracowanie własne na podstawie [45])	22
Rysunek 8.	Sfery życia, których dotyka MS (opracowanie własne na podstawie [69]).....	25
Rysunek 9.	Mechanizm działania ponesimodu (opracowanie własne na podstawie [90, 91]).....	28
Rysunek 10.	Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia DMT pacjentów z RRMS	36

Aneks A. Kryteria diagnostyczne McDonalda

Tabela 25.
Zmodyfikowane w 2010 roku kryteria McDonalda w RRMS [171]

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania choroby
<p>≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian lub 1 zmiany i wcześniejszego rzutu</p>	Brak
<p>≥2 rzuty choroby; klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany</p>	<p>Wielogniskowość rozumiana jako: ≥1 zmiana T2 w ≥2 z 4 obszarów charakterystycznych dla MS^a lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN</p>
<p>1 rzut choroby; klinicznie udowodniona obecność ≥2 zmian</p>	<p>Wieloczasowość rozumiana jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. równoczesna obecność bezobjawowych zmian Gd+ i gadolino-niezależnych bez względu na ramy czasowe lub 2. nowa zmiana/y T2 i/lub Gd+ na kolejnym MRI, niezależnie od czasu pomiędzy jednym i drugim badaniem lub 3. oczekiwanie na kolejny rzut
<p>1 rzut choroby klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany (zespół izolowany klinicznie)</p>	Wielogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej

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

Aneks B. Rozszerzona skala niesprawności (EDSS)

Tabela 26.
Rozszerzona skala niesprawności (EDSS) [53, 54]

Liczba punktów	Opis
1.0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)
1.5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt. w > 1 UF)
2.0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2.5	Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewielkie upośledzenie dwóch UF (2 pkt w 2 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3.0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie
3.5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie kilku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 UF, 3 pkt w 2 UF, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie
4.0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m
4.5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielekiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m
5.0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5.5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6.0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem. (>3 pkt w >2 UF).
6.5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF).
7.0	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
7.5	Niezdolność do wykonania więcej niż kilku kroków, poruszanie się ograniczone do użycia wózka inwalidzkiego, zdolność do samodzielnego prowadzenia wózka (ale nie przez cały dzień), możliwa konieczność pomocy przy siadaniu i schodzeniu z wózka. Chory może wymagać zaopatrzenia w wózek inwalidzki napędzany automatycznie. (>4 pkt w >1 UF).
8.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku lub na fotelu, lub poruszania się na wózku z pomocą innej osoby, możliwe pozostawanie poza łóżkiem przez większość dnia, możliwość wykonywania wielu czynności potrzebnych do samodzielnego dbania o siebie. Chory sprawnie posługuje się kończynami górnymi (> 4 pkt w >1 UF).

Liczba punktów	Opis
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (> 4 pkt w >1 UF).
9.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (> 4 pkt w >1 UF).
9.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/połykania (> 4 pkt w prawie wszystkich FU).
10.0	Zgon spowodowany MS

UF – układ funkcjonalny