

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Okrelizumab (Ocrevus®) stosowany podskórnice w terapii stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS)

WERSJA 1.0
2024 KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 27 czerwca 2024 roku (wersja 1.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	4
1. Wstęp.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy	6
2. Problem zdrowotny	9
2.1. Definicja.....	9
2.2. Klasyfikacja.....	9
2.3. Epidemiologia i obciążenie chorobą	12
2.3.1. Świat i Europa.....	12
2.3.2. Polska	13
2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	15
2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne	19
2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby i rokowanie.....	22
2.6.1. Objawy choroby	22
2.6.2. Przebieg naturalny choroby i rokowanie	23
2.7. Metody leczenia.....	26
2.7.1. Nowa, podskórna postać okrelizumabu	30
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	33
3. Wytyczne praktyki klinicznej	38
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych.....	43
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	43
4.2. Rekomendacje finansowe	47
5. Aktualna praktyka kliniczna.....	48
5.1. Programy lekowe.....	48
6. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	50
6.1. Populacja docelowa.....	50
6.2. Interwencja	50
6.3. Komparator.....	50
6.4. Punkty końcowe	50
6.5. Metodyka włączanych badań.....	51
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	52
7.1. Okrelizumab	52
7.1.1. Okrelizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne).....	52
7.1.2. Okrelizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie).....	55
Bibliografia.....	58
Spis rysunków, tabel i wykresów	65
Aneks A. Kryteria diagnostyczne	66
A.1. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok	66

Indeks skrótów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Twice a day</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMF	Fumaran dimetylu
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niesprawności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EOD	Co drugi dzień (<i>Every other day</i>)
GA	Octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN	Interferon
IFNB	Interferon-beta
IM	Podanie domięśniowe (<i>Intramuscular</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IRR	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją dożylną (<i>Infusion Related Reactions</i>)
IV	Podanie we wlewie dożylnym (<i>Intravenous</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane

(*Multiple Sclerosis*)

MSIF	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozlanego (<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>)
MSFC	Złożona skala sprawności (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
NEDA	Braku oznak aktywności choroby (<i>No Evidence of Disease Activity</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OKR	Okrelizumab
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
Peg-IFNβ-1a	Pegylowany interferon
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PO	Podanie doustne
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PrL	Program lekowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)
QW	Raz w tygodniu (<i>Once weekly</i>)
Q2W	Co dwa tygodnie (<i>Once every two weeks</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SC	Podanie podskórne (<i>Subcutaneous</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
TERI	Teryflunomid
TIW	Trzy razy w tygodniu (<i>Three Times a week</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie podskórnej (SC, ang. *subcutaneous*) formy podania okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) oraz dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia okrelizumabem podawanym dożylnie (IV, ang. *intravenous*) w programie lekowym B.29 [1].

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu RRMS oraz PPMS w Polsce i na świecie,
- prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego okrelizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania okrelizumabu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać okrelizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
- proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie okrelizumabu podawanego podskórnym ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Stwardnienie rozlane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest chorobą o charakterze postępującym, której leczenie ma charakter przewlekły, ukierunkowany na możliwie największe spowolnienie przebiegu choroby. Jednym z leków o udowodnionej i bardzo wysokiej skuteczności jest okrelizumab, stanowiący jedyne rekombinowane przeciwciało monoklonalne anty-CD20 zarejestrowane w EMA do stosowania zarówno w rzutowych (RRMS) jak i postaci pierwotnie postępującej MS (PPMS). Pozostałe dostępne obecnie leki modyfikujące przebieg choroby są dostępne dla wyłącznie RRMS lub SPMS, natomiast nie są dostępne w PPMS.

Okrelizumab jest lekiem o udowodnionej, wysokiej skuteczności. Produkt stosowany w postaci do podawania dożylnego został przebadany w ramach szeregu dużych badań randomizowanych we wskazaniach obejmujących RRMS (OPERA I i II) oraz PPMS (ORATORIO). Najnowsze dane obejmujące aktualnie już nawet 10-letni okres obserwacji wskazują na bardzo wysoką, długoterminową skuteczność okrelizumabu w zakresie redukcji częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji i zmniejszenia aktywności choroby, a także poprawy jakości życia i ogólnego funkcjonowania pacjentów z MS [2].

Do niedawna okrelizumab był dostępny wyłącznie w formie do stosowania dożylnego, co wiązało się najczęściej z koniecznością hospitalizacji pacjenta, a samo podanie leku trwało około 2,5 godziny w przypadku dawki nasycającej (pierwsza dawka wymaga podzielenia na dwa wlewy po 300 mg podawane w dniu 1. i 15. terapii) oraz od 2 godzin (skrócony wlew) do 3,5 godziny (wlew tradycyjny) w przypadku dawki podtrzymującej (600 mg)., a pierwsza dawka wymagała podzielenia jej na podanie w dniu 1. i 15. terapii. Okrelizumab w postaci wlewów dożylnych finansowany był w Polsce od listopada 2019 roku w ramach programu lekowego (PrL) B.46 w leczeniu MS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci MS lub PPMS. Natomiast od listopada 2022 roku okrelizumab IV finansowany jest w ramach PrL B.29 w II linii leczenia chorych z RRMS oraz w terapii pacjentów z PPMS, od maja 2023 roku okrelizumab IV otrzymał refundację także w I linii leczenia chorych z RRMS.

Obecnie, od 20 czerwca 2024 roku rejestracją EMA (ang. *European Medicines Agency*) objęto nową postać podania okrelizumabu we wstrzyknięciach podskórnych (SC). Wyniki badania randomizowanego trzeciej fazy OCARINA II, wskazują na równoważność okrelizumabu SC względem IV, w tym na podobny profil farmakokinetyczny i poziom skuteczności oraz dobry profil bezpieczeństwa. Forma podania leku nie wymaga podzielenia pierwszej dawki okrelizumabu – pacjent otrzymuje całość dawki w ramach jednego, krótkiego podania podskórnego. Istotny jest również czas podania leku, który dla postaci podskórnej jest znacznie krótszy niż w przypadku infuzji dożylniej (~10 min vs ~2 godz.). Ma to znaczenie zarówno dla pacjentów i ich komfortu, jak i w sytuacji ograniczonej dostępności personelu i ośrodków dostosowanych do przyjmowania pacjentów, którzy wymagają dożylnego podania leków. Ze względu na długotrwały charakter leczenia istotne jest zapewnienie chorym na MS możliwości wyboru optymalnej drogi podania leku. Co więcej, premedykacja w przypadku stosowania okrelizumabu podskórnym jest doustna, podczas gdy dla formy dożylniej także ma postać dożylną. Nie ma także konieczności obserwacji pacjenta po kolejnych podaniach leku, wymagana jest jedynie 1-godzinna obserwacja chorego po podaniu pierwszej dawki leku.

Okrelizumab w postaci podskórnej, w przeciwieństwie do postaci dożylniej najczęściej podawanej w warunkach szpitalnych, może być przyjmowany głównie w warunkach ambulatoryjnych. To wpływa na skrócenie czasu pobytu pacjenta w placówce opieki zdrowotnej, poprawę komfortu pacjenta, możliwość przyjęcia większej liczby pacjentów w tym samym czasie, a także zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem IRR, co przekłada się na korzyści dla pacjentów i systemu opieki zdrowotnej.

Okrelizumab cechuje się udowodnioną, długotrwałą skutecznością w zakresie redukcji częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji i zmniejszenia aktywności choroby, a także poprawy jakości życia i ogólnego funkcjonowania pacjentów z MS

Okrelizumab jest równie skuteczny w podskórnej, jak i w dożylniej formie podania

Podskórna forma podania leku jest mniej inwazyjna i wygodniejsza dla pacjenta niż podaż leku drogą dożylną

Czas podania leku w postaci podskórnej jest znacznie krótszy niż czas podania leku drogą dożylną (ok. 10 min vs ok. 2 godz.)

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

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

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) MS przypisane jest do kodu G35. W nowszej wersji klasyfikacji (ICD-11), kod dla MS to 8A40, w tym:

- 8A40.0 to postać rzutowo-remisyjna (RRMS), która charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych (rzutów), po których następują okresy wyciszenia choroby;
- 8A40.1 to postać pierwotnie postępująca (PPMS), dla której charakterystyczna jest powolna akumulacja niesprawności [3, 4].

2.2. Klasyfikacja

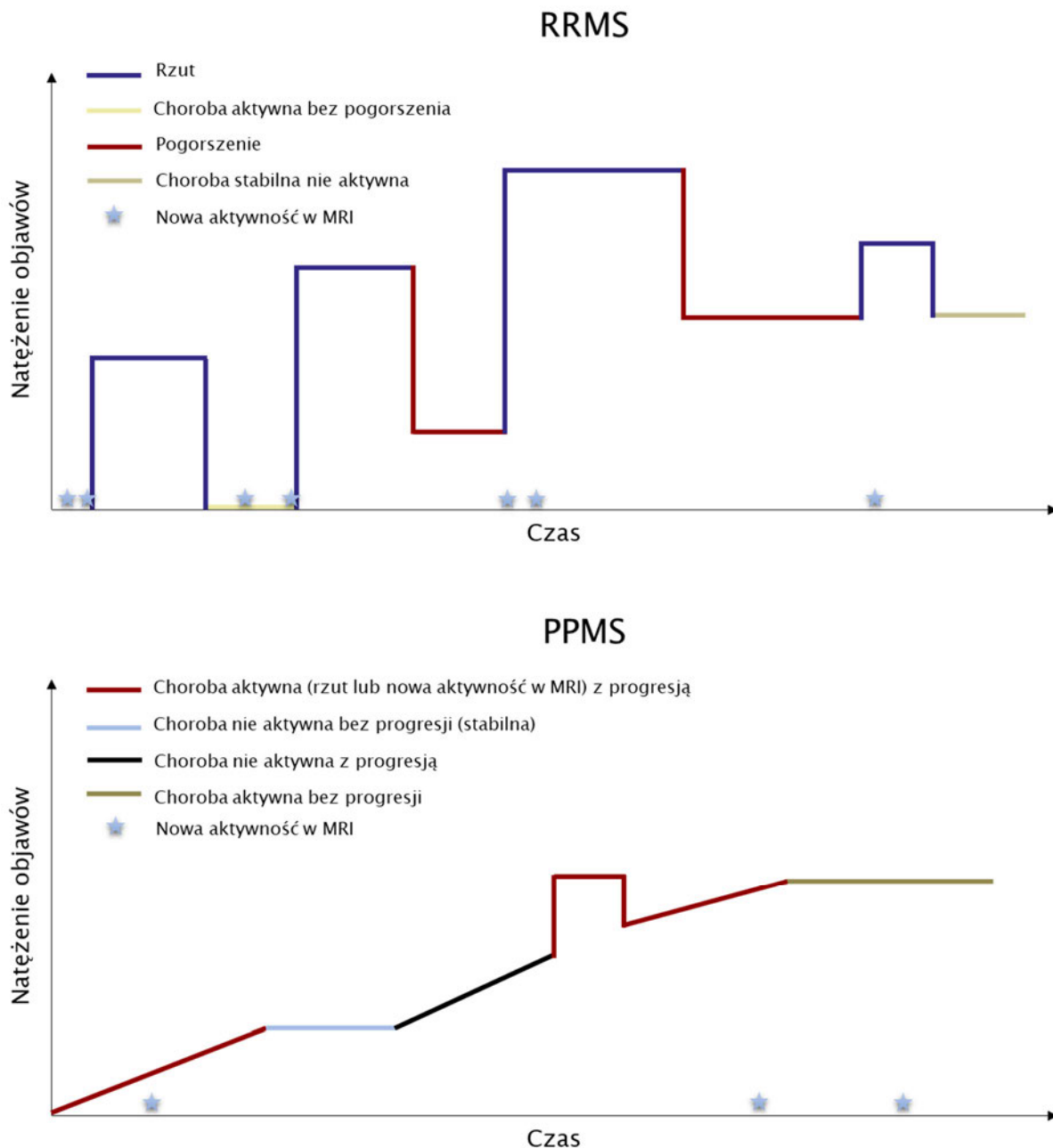
KLASYFIKACJA ZE WZGLĘDU NA POSTAĆ CHOROBY

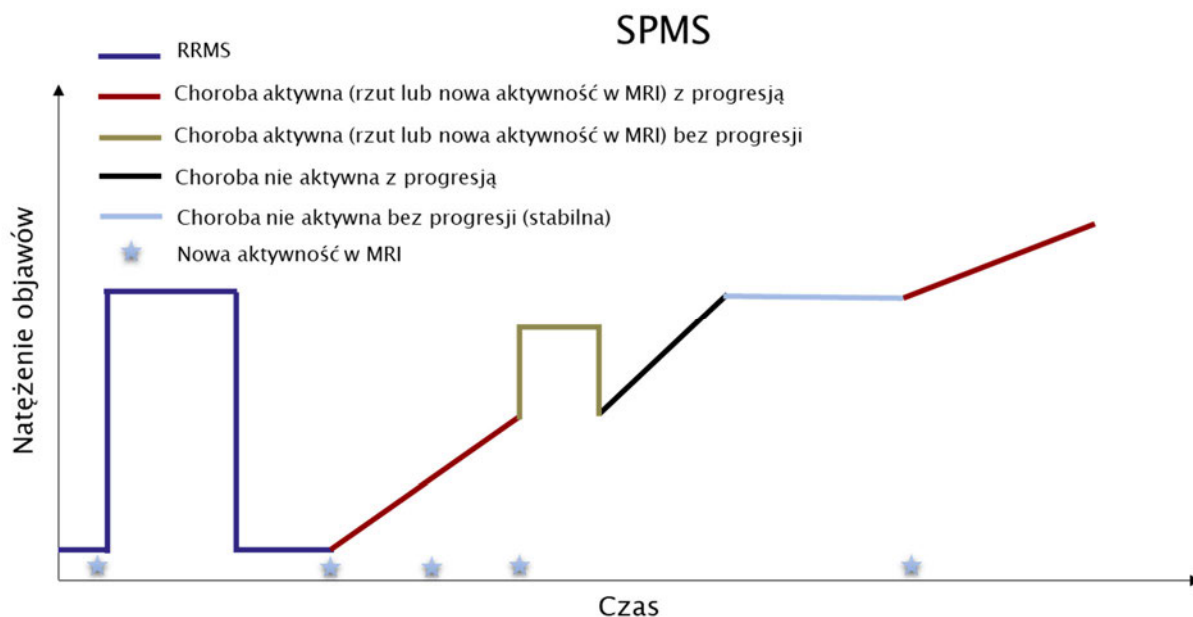
W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postaci choroby odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **postać rzutowo-remisyjna (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*)**, nazywana też nawracająco-zwalniającą występuje najczęściej (u 80–90% pacjentów jako pierwsza postać choroby). Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych rzutów, bądź też nasileniem objawów obecnych już wcześniej. Rzuty trwają zazwyczaj kilka tygodni i ustępują na skutek leczenia lub samoistnie, jednakże powikłania rzutu, czyli deficyty neurologiczne mogą się utrzymywać także po okresie zaostrzenia. U niektórych chorych obserwuje się również postępowanie choroby pomiędzy rzutami. Występujące objawy neurologiczne dotyczą najczęściej niedowładu piramidowego (90%), zaburzeń czucia (85%) i koordynacji (70%), kontroli zwieraczy (65%), zawrotów głowy (60%) oraz ostrości widzenia (60%). Ponadto u 45–65% pacjentów występują zaburzenia poznawcze, mogące mieć miejsce nawet we wczesnym okresie choroby [5, 6].
- **postać pierwotnie postępująca (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*)**, cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji, obserwuje się natomiast powolną akumulację niesprawności. Dotyczy około 10% chorych cierpiących na MS [7].
- **postać wtórnie postępująca (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*)**, bardzo często (95%) rozwija się po kilku latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi

rzutami i okresami remisji oraz stabilnym rozwojem i postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem jej ustabilizowania (*plateau*) (Rysunek 1) [7].

Rysunek 1.
Przebieg choroby w zależności od postaci MS (opracowanie własne na podstawie msaustralia.org.au) [8]





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

Dodatkowo wyróżnia się stan zwany klinicznie izolowanym zespołem (CIS, ang. *clinically isolated syndrome*), który stanowi odosobniony epizod obiektywnych objawów neurologicznych, występujący na początku choroby. Może być to pojedynczy syndrom neurologiczny sugerujący chorobę (jednoogniskowy), lub kilka objawów jednocześnie (wielogniskowy). W niektórych przypadkach możliwe jest już w tym czasie wykrycie zmian w mózgu lub rdzeniu kręgowym [7].

KLASYFIKACJA ZE WZGLĘDU NA AKTYWNOŚĆ I PROGRESJĘ CHOROBY

MS można także sklasyfikować w zależności od jej stanu aktywności:

- **Postać aktywna MS** charakteryzuje się występowaniem rzutów ostrych lub podostrych epizodów, w trakcie których pojawiają się nowe dysfunkcje neurologiczne (lub pogłębiają się istniejące), rozdzielone okresami poprawy. Nie występuje gorączka lub infekcja. Postać aktywna, oprócz objawów klinicznych, wymaga potwierdzenia za pomocą technik rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) – wyznacznikiem jest pojawienie się nowych zmian gadolinozależnych (Gd+) w sekwencji T1¹ lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2 [10].
- **Postać nieaktywna MS** występuje, gdy powyższe kryteria nie są spełnione.

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

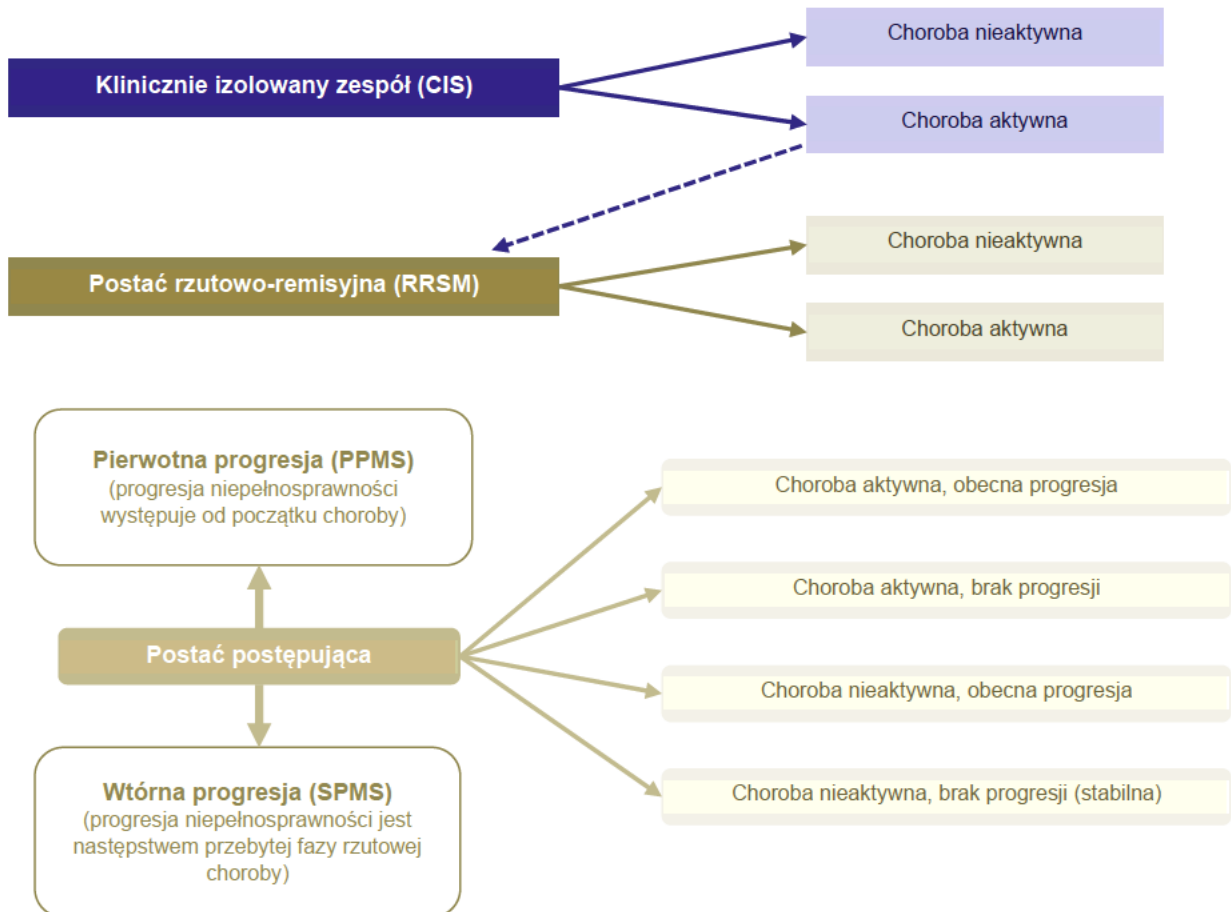
- **Postać postępująca** charakteryzuje się udokumentowanym stałym wzrostem dysfunkcji neurologicznych i niesprawności, bez występowania widocznych okresów poprawy (przy czym mogą pojawiać się okresy stabilizacji choroby). Kryteria potwierdzenia postaci postępującej za

¹ Standardowe badanie rezonansem magnetycznym u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym obejmuje ocenę w obrazach T1 (tłuszcz jasny, woda ciemna) i T2 (tłuszcz ciemny, woda jasna) [9].

pomocą MRI nie zostały dotychczas ustalone, ale rozważa się uwzględnienie parametrów takich jak wzrost ilości i objętości zmian T1, utrata objętości mózgu i zmiany w pomiarach z zastosowaniem transferu magnetyzacji [10].

- Za **postać niepostępującą** można uznać chorobę, w przypadku której powyższe kryteria nie są spełnione (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby (opracowanie własne na podstawie Lublin 2014 [10])



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

2.3. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.3.1. Świat i Europa

W oparciu o dane zbierane w latach 2020–2022 z ramienia Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozlanego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) utrzymuje się tendencja wzrostowa liczby chorych na MS. W 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem MS wyniosła szacunkowo 2,3 mln osób. Obecnie dostępne dane na rok 2020 wskazują, że chorobowość sięga 2,9 miliona osób.

Przyczyny widocznego wzrostu chorobowości mogą obejmować poprawę w obszarach raportowania liczby chorych na MS, diagnozowania MS, zwiększony dostęp do leczenia i opieki dla pacjentów z MS, dłuższe przeżycie chorych na MS oraz zwiększenie liczebności populacji na świecie [11, 12]. Schorzenie to występuje we wszystkich rejonach kuli ziemskiej, przy czym chorobowość różni się znacząco pomiędzy regionami i przyjmuje najwyższe wartości w Europie (133/100 tys.) oraz Ameryce Północnej i Południowej (112/100 tys.), a najniższe w rejonie Afryki i Zachodniego Pacyfiku (w obu rejonach chorobowość wynosi szacunkowo 5 na 100 tys. osób). Wskaźniki chorobowości wykazują wysokie zróżnicowanie także w obrębie poszczególnych regionów. Przykładowo, w Europie współczynnik chorobowości oscylują w szerokim zakresie – najwyższe wartości raportowano w San Marino (337/100 tys.), w Niemczech (303/100 tys.) oraz w Danii (282/100 tys.), a najniższe nie przekraczające 40/100 tys. w Rumunii, Mołdawii, Albanii i Gruzji [12]. Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania MS wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej [13].

Jak w przypadku większości chorób autoimmunologicznych, MS częściej diagnozowane jest u kobiet. Szacuje się, że wśród płci żeńskiej częstość zachorowań jest około dwukrotnie wyższa niż u mężczyzn (odsetek kobiet wśród chorych na MS w Europie wyniósł 69% w 2020 r.) [12].

MS jest zwykle diagnozowane w okresie wczesnej dorosłości – średni wiek pacjenta w momencie diagnozy to 32 lata [11]. Przypadki zachorowań u pacjentów poniżej 18. roku życia, są rzadsze. W 2020 r. liczba pacjentów pediatrycznych wynosiła 30 tys., co stanowiło 1,5% całkowitej liczby chorych (z 47 państw dla których dostępne były dane) [12].

Najczęściej diagnozowanym typem MS jest postać RRMS, która stanowi 85% wszystkich nowych przypadków. Postać PPMS jest diagnozowana u 12% pacjentów z MS, a pozostałe 3% to przypadki z nieznanym typem choroby w momencie diagnozy [12].

2.3.2. Polska

W Polsce, na podstawie danych MSIF z lat 2020–2022, całkowita liczba chorych na MS szacowana była na 51 tys. osób, chorobowość oceniono na 134/100 tys. osób, a z kolei szacowana zapadalność wyniosła 6,8/100 tys. Zdecydowana większość przypadków (91%) to postać rzutowo-remisyjna, pozostałe 9% chorych diagnozowano z pierwotnie postępującą postacią choroby [11].

Dane pochodzące z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują, że w 2019 roku w Polsce żyło 44 430 pacjentów z rozpoznaniem MS wg kodu ICD-10 G 35, którym udzielono świadczenia [14]. W 2016 r. współczynnik chorobowości rejestrowanej wyniósł 110,39/100 tys. osób (Tabela 1), przy czym najwyższą wartość odnotowano w województwie podkarpackim (131,7/100 tys.), a najniższą w województwie zachodniopomorskim (86,6/100 tys.). Współczynnik zapadalności rejestrowanej wynosił 6,28/100 tys. ludności [14].

Zgodnie z danymi NFZ przekazanymi AOTMiT liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2017 utrzymywała się na względnie stałym poziomie wynoszącym ok. 45 tys. (Tabela 2) [15].

Obecnie w Polsce prowadzony jest jeden systematyczny rejestr pacjentów – REJMS. Jednakże do roku 2013 obejmował on tylko wybrane placówki zajmujące się leczeniem MS z obszaru województwa świętokrzyskiego, dlatego liczba pacjentów zgłoszona do rejestru w znacznym stopniu odbiega od rzeczywistych wartości (do końca 2017 roku zarejestrowanych było 8045 pacjentów) [16].

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce

Źródło	Rok	Chorobowość
MSIF [11]	2022	134/100 tys.
MS Barometr [17]	2019	132/100 tys. ^a
Mapy Potrzeb Zdrowotnych [18]	2019	74,7/100 tys.
NFZ oraz GUS [14]	2016	110,39/100 tys.
Brola 2017 [19]	2015	121,3/100 tys.
REJSM (dane dla woj. Świętokrzyskiego) [20]	2013	109,1/100 tys.
Kapica-Topczewska 2020 [21]	2013	110–115/100 tys.

a) Liczba chorych na SM w Polsce liczącej 37,9 mln mieszkańców zgodnie z danymi Departamentu Spraw Gospodarczych i Społecznych ONZ na rok 2019, to około 50 tys.

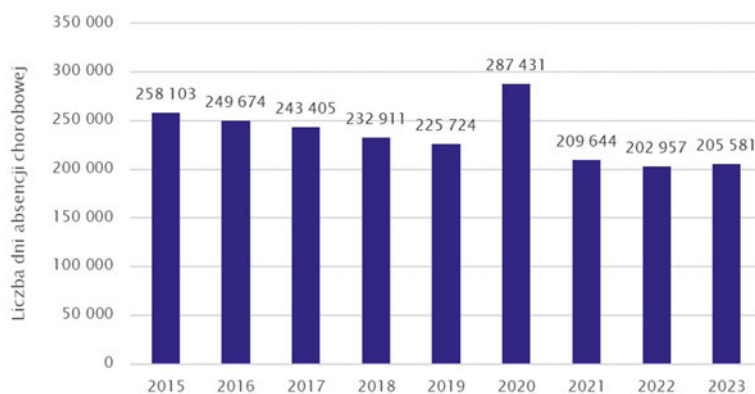
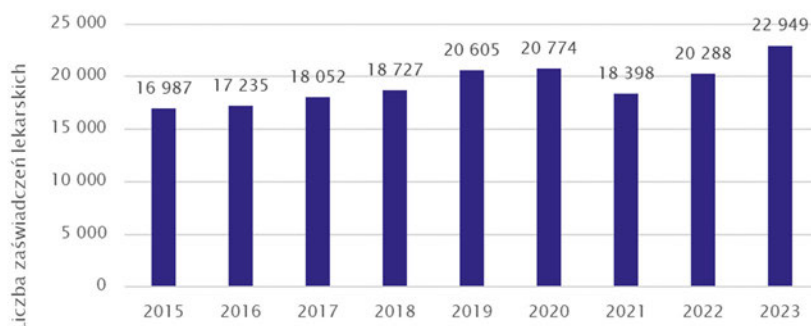
Tabela 2.
Liczba pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2018 zgodnie z danymi NFZ [15]

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

* Dane niepełne.

Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. liczby osób chorujących na RRMS w Polsce. W publikacji Brola 2019 [16] rozpowszechnienie tego podtypu wśród wszystkich pacjentów chorych na MS w Polsce oszacowano na 66,5%, co oznacza, że liczba pacjentów z RRMS w Polsce może wynosić około 30 tys. Z kolei postać PPMS to około 10%, zatem szacunkowa liczba chorych może być zbliżona do 4,5 tys. W opinii Konsultantki Krajowej w dziedzinie neurologii w Polsce liczba chorych z RRMS to 33,5 tys., a liczba nowych zachorowań na RRMS w ciągu roku to 2,2 tys. [22].

Według danych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w latach 2015–2023 roczna liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wynosiła 202 957–287 431 dni (Wykres 1). W ostatnich latach zaobserwowano także stopniowy wzrost liczby zaświadczeń lekarskich wydanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, od liczby 16 987 w 2015 roku do 22 949 w 2023 roku (Wykres 2) [23].

Wykres 1.**Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [23]****Wykres 2.****Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [23]**

2.4. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza MS nie jest do końca poznana, aczkolwiek wiadomo, że podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces ten zachodzi w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego i polega na uszkodzeniu otoczki mielinowej aksonów, co wiąże się z obecnością ogniskowego nacieczenia zapalnego, czyli tak zwanej plaki demielinizacyjnej. Zmiany patologiczne nasilone są głównie w istocie białej okołokomórkowej, w pniu mózgu, mózdzku, w rdzeniu oraz w nerwie wzrokowym [24].

W zależności od szybkości postępowania zmian chorobowych ustalono podział na plaki aktywne i nieaktywne. Plaki aktywne charakteryzują się naciekiem komórkowym w skład, którego wchodzi monocyty, limfocyty T i komórki plazmatyczne. Ma miejsce aktywacja mikrogleju (w efekcie tworzy się blizna glejowa) oraz uszkodzenie osłonek mielinowych. Tego typu zmiany mogą utrzymywać się przez okres od kilku miesięcy do kilku lat, po czym przekształcają się w zmiany nieaktywne. W tym czasie nie

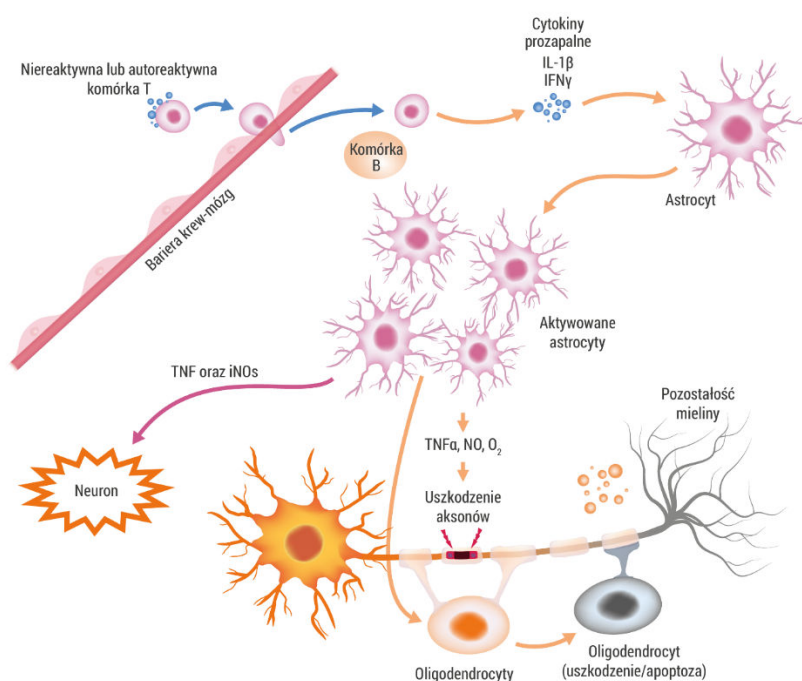
obserwuje się już nacieku zapalnego i rozpadu mieliny. Zachodzi natomiast silny zanik oligodendrocytów, całkowita utrata osłonek mielinowych i nasilona astrogliaza. Ma miejsce także uszkodzenie włókien osiowych neuronów (aksonów) [6].

Obecnie przyjmuje się teorię o autoimmunologicznym charakterze schorzenia, na co wskazuje obecność u chorych na MS licznych nieprawidłowości dotyczących reakcji komórkowych i humoralnych we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. Dotychczas uważano, że kluczowe znaczenie w przebiegu choroby mają limfocyty T, w ostatnich latach zauważono jednak również istotną rolę limfocytów B [25–29].

Według aktualnej koncepcji patogenezy MS, choroba obejmuje zarówno wrodzone jak i adaptacyjne immunologiczne mechanizmy zapalne. Początkowo rozwój MS związany jest z odpowiedzią adaptacyjnego układu odpornościowego, zaaranżowaną przez limfocyty T migrujące do OUN. Następnie komórki te pobudzają wrodzony układ immunologiczny, aktywując mikroglej, makrofagi i astrocyty, co prowadzi w efekcie do zniszczenia oligodendrocytów. W miarę postępu choroby, do mózgu w dużej ilości migrują również komórki B, powodując dalsze uszkodzenia struktur OUN [25–30].

Nowe dowody sugerują, iż limfocyty B mogą działać jako prekursor komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała przeciw białkom mieliny, a ponadto mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T, a także produkować prozapalne cytokiny aktywujące komórki T. Wykazano również, że komórki B biorą udział w tworzeniu struktur foliularnych w połączeniu z aktywacją mikrogleju i są odpowiedzialne za uszkodzenia aksonalne w okolicach korowych [25–29].

Rysunek 3.
Etiopatogeneza MS. Opracowanie własne na podstawie [30]



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

ETIOLOGIA

Etiologia stwardnienia rozsianego nie jest całkowicie poznana, aczkolwiek uważa się, że jest to choroba uwarunkowana wieloczynnikowo, spowodowana przez wzajemne interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (Tabela 3) [31, 32].

Czynniki genetyczne

Prawdopodobieństwo zachorowania na MS różni się w zależności od pochodzenia etnicznego, płci i historii choroby w rodzinie, co sugeruje, że czynnik genetyczny ma duży wpływ na ryzyko wystąpienia MS. Genetyczny profil ryzyka jest jednak złożony i prawdopodobnie odzwierciedla interakcje z innymi genami i mechanizmami potranskrypcyjnymi [27, 31–33].

W genomie człowieka zidentyfikowano ponad 100 *loci* mających związek z ryzykiem rozwoju MS. Wiele genów uznano za silnie związane ze ścieżką immunologiczną. Największe znaczenie wydają się mieć geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA, ang. *human leukocyte antigens*). W tej grupie za podstawowy allel podatności na MS uważa się HLA-DRB1*15:01, którego obecność skutkuje ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia MS niż u osób nieposiadających tego allelu. Szacuje się, że dziedziczenie MS w 15–60% związane jest z układem HLA [33–36].

Zauważono, że jednym z wyznaczników zachorowalności jest przynależność etniczna. Najwyższe ryzyko pojawienia się choroby występuje u osób rasy białej. Natomiast niższy jego poziom dotyczy Indian Amerykańskich, Azjatów, Lapończyków, Eskimosów czy ludności rasy czarnej. Sugeruje to dziedziczenie MS w obrębie jednej wspólnoty [37].

Znaczenie predyspozycji genetycznych widać także w oparciu o badania zachorowalności dotyczące par bliźniąt i rodzin. Wyniki analiz w tym zakresie przedstawia wielu autorów [34–36, 38–43]. Uważa się, że zapadalność na MS w przypadku krewnych I, II i III stopnia jest wyższa niż dla ogółu populacji. U rodzeństwa osób chorych ryzyko wynosi 2,6%, u rodziców 1,8%, a u dzieci – 1,5%. Za najbardziej narażone uznaje się bliźnięta jednojajowe (w przypadku zachorowania jednego z bliźniąt, prawdopodobieństwo zachorowania drugiego wynosi 25%). Natomiast ryzyko dla bliźniąt dwujajowych tej samej płci jest znacząco mniejsze i wynosi 2,4%. Na tej podstawie sugeruje się związek wystąpienia choroby nie z jednym genem dominującym, ale z wieloma mnogimi genami niesprzężonymi [35].

Płeć

Płeć jest kolejnym czynnikiem ryzyka, determinującym zachorowanie na MS. Prace dotyczące częstości występowania MS w obrębie płci wskazują na większą predyspozycję kobiet, u których ryzyko zachorowania jest ok. dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn [44].

Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MS obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, palenie tytoniu oraz poziom witaminy D w organizmie [45, 46].

Nie odnaleziono jednego wirusa powiązanego z wystąpieniem MS. U osób chorych stwierdzono natomiast obecność wirusów różyczki, opryszczki, odry, świnki, ospy wietrznej i półpaśca, wirusa HTLV-1, wirusa paragrypy i wirusa Epsteina-Barra (EBV) [35, 37, 47]. Ten ostatni wydaje się mieć największe znaczenie w zachorowalności na MS [46, 48]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że u chorych z MS częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano obecność przeciwciał przeciwko antygenowi jądrowemu wirusa EBV (OR = 4,5; [3,3; 6,6]; $p < 0,00001$) [49]. Uważa się, że również patogeny bakteryjne mogą mieć związek z wystąpieniem MS. W grupie bakterii mogących mieć znaczenie dla rozwoju choroby wymienia się m.in. *Chlamydia pneumoniae*. Zgodnie z wynikami badań *in vitro* bakterie te mogą infekować komórki immunologiczne. Następstwem jest zmiana funkcji komórki polegająca na promowaniu utrzymania się bakterii w organizmie, co przyczynia się do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego [50–52].

Wyniki badań wskazują na istotny związek zachorowania na MS z paleniem tytoniu. Powodem jest prawdopodobnie działanie czynnika na system odpornościowy. W metaanalizie 14 badań wykazano, że ryzyko rozwoju choroby u osób palących jest około 50% wyższe niż u niepalących (RR = 1,48 [95%CI: 1,35; 1,63]) [48, 53, 54].

Zauważono zróżnicowanie zachorowalności, chorobowości i umieralności w zależności od szerokości geograficznej. Choroba występuje najczęściej w populacjach przebywających w klimacie umiarkowanym, a jej rozpowszechnienie ulega redukcji na obszarach położonych bliżej równika. Za przyczynę tego zjawiska uważa się ilość promieniowania UVB determinującego poziom witaminy D w organizmie. Przeprowadzone badania obserwacyjne dowiodły, że poziom tej witaminy u chorych na MS był niższy niż u osób zdrowych. Stwierdzono także związek ryzyka zachorowania z obecnością polimorfizmów w genach mających wpływ na metabolizm witaminy D [35, 48].

Tabela 3.
Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS

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

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

2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne

Aktualnie nie istnieje żaden test diagnostyczny, który pozwalałby na postawienie pewnej diagnozy MS. Nie ma również ustandaryzowanego algorytmu diagnostyki różnicowej czy zestawu badań, które umożliwiałyby jednoznaczne potwierdzenie choroby. Wybór odpowiednich badań leży po stronie lekarza, który opiera się na wywiadzie z pacjentem, ocenie objawów klinicznych oraz na własnym doświadczeniu oraz aktualnych kryteriach rozpoznania MS (kryteria McDonalda) z 2017 roku. Diagnostyka MS obejmuje:

- ocenę uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania neurologicznego, rezonansu magnetycznego (MRI ang. *magnetic resonance imaging*) i wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP, ang. *Visual Evoked Potentials*),
- ocenę przebiegu choroby,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, ang. *cerebrospinal fluid*) [55].

Badanie MRI jest podstawową i rutynową metodą diagnostyczną w MS. Uważane jest za najbardziej czułą i swoistą metodę diagnostyczną MS, pozwalającą na zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% pacjentów z klinicznymi objawami choroby. Z tego względu obecność specyficznych zmian w obrazowaniu MRI wchodzi w skład obecnych kryteriów rozpoznania tej choroby.

Standardowe badanie MRI w kierunku MS obejmuje ocenę w dwóch sekwencjach obrazowania – T1 oraz T2. Na obrazach T1-zależnych woda jest ciemna, a tłuszcz jasny, co zapewnia dobry kontrast pomiędzy istotą szarą i białą. Odwrotnie jest w przypadku obrazów T2, na których tłuszcz jest ciemny, a woda jasna. W celu rozpoznania i monitorowania MS podaje się badanemu dożylny środek cieniujący – gadolin (Gd), który powoduje, że obszary zmienione chorobowo stają się jaśniejsze. W przypadku gdy czynny proces zapalny związany jest ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, zmiany widoczne są jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. Zmiany gadolino zależne (Gd+) świadczą o aktywnym procesie chorobowym i są odpowiednikiem rzutu klinicznego. Często stwierdza się występowanie takich ognisk bez równoczesnego występowania nowych objawów neurologicznych. Obrazowanie T1-zależne przed podaniem kontrastu także dostarcza istotnych informacji tj. pozwala stwierdzić obecność tzw. czarnych dziur, które odpowiadają miejscom znacznego uszkodzenia istoty białej z utratą aksonów włócznie. Z kolei na obrazach T2-zależnych woda jest jasna, a tłuszcz ciemny, co pozwala na obserwację procesów patologicznych z obrzękiem jako jasnych ognisk. Dzięki obrazowi T2 można rozpoznać ogniska typowe dla demielinizacji (zajęcie ciała modzelowatego czy zmiany okołokomorowe równoległe do przeszywających naczyń żylnych). Obecność takich zmian z dużą czułością i swoistością charakteryzuje MS [9, 55, 56]. Pozostałe badania dodatkowe, tj. badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i ocena wzrokowych potencjałów wywołanych, wykonywane są tylko w niektórych przypadkach.

W ostatnich latach obowiązywały kryteria McDonalda opracowane w 2010 roku, zgodnie z którymi badanie CSF zalecane było jedynie w procesie diagnostycznym PPMS. Obecnie, wg aktualnych

kryteriów McDonalda z 2017 roku wykrycie prążków oligoklonalnych w CSF może stanowić jedno z kryteriów potwierdzenia choroby RRMS [55, 57–59].

Integralnym elementem wszystkich kryteriów diagnostycznych MS jest spełnienie warunku braku lepszego wytłumaczenia stwierdzanych objawów klinicznych, co wskazuje na konieczność przeprowadzania szczegółowej diagnostyki różnicowej przed postawieniem diagnozy MS. Należy do niej wywiad z pacjentem, ocena objawów oraz badania laboratoryjne przedstawione poniżej (Tabela 4) [55].

Tabela 4.
Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [55]

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

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

KRYTERIA ROZPOZNANIA MS

Obecnie w rozpoznaniu MS (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki MS [59]. Kryteria te po raz pierwszy opublikowano w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane. Aktualnie obowiązuje wersja kryteriów z 2017 roku (Tabela 5). W Polsce do kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego, zgodnie z zapisami programu, powinny służyć aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda. Wcześniej programy lekowe uwzględniały kryteria z 2010 roku (przedstawione w aneksie Aneks A) [1, 55].

Diagnoza MS opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej, oddzielonych od siebie w czasie i przestrzeni. Z tego względu podstawowe znaczenie w rozpoznaniu MS ma wykazanie dwóch elementów tj. wielogniskowości procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczesowe występowanie (rozsianie w czasie) [10, 44]. Zasada ta stanowi podstawę obowiązujących kryteriów McDonalda, w rozumieniu których:

- wielogniskowość oznacza, że występuje przynajmniej jedna zmiana w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (okołokomorowo, korowo/przykorowo, nadnamiotowo lub w rdzeniu kręgowym),

- wieloczasowość oznacza, że w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany w sekwencji T2 lub Gd+ w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, bez względu na odstęp czasowy między badaniami. Istnieje też inne kryterium potwierdzenia wieloczasowości określane jako równoczesne występowanie zmian wzmacniających się i zmian niewzmacniających się po Gd, niezależnie od czasu wykonania badania [59].

Aktualnie nie istnieją żadne jednoznaczne kryteria pozwalające określić moment konwersji RRMS w postać SPMS, ponieważ przejście to następuje stopniowo. SPMS jest diagnozowana retrospektywnie w oparciu o historię stopniowego pogarszania się stanu neurologicznego po pierwszym rzucie choroby [10].

Tabela 5.
Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów rozpoznania MS wg McDonald [59]

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

a) Nie są wymagane dodatkowe badania celem ukazania rozprzestrzenienia choroby. Należy pozyskać wynik badania MRI mózgu u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do wykonania badania. Dodatkowo, w przypadku niedostatecznych dowodów klinicznych i z badania MRI lub u pacjentów z atypowym przebiegiem, należy rozważyć MRI rdzenia kręgowego lub badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

b) Jedynie w przypadku obiektywnych dowodów na

c) Obszar okołokomorowy, korowy lub okołokorowy, pnia mózgu i rdzenia kręgowego.

2.6. Obraz kliniczny, przebieg choroby i rokowanie

2.6.1. Objawy choroby

W obrazie klinicznym stwardnienia rozsianego (RRMS i PPMS) obserwuje się objawy o dużej różnorodności. U większości pacjentów ze stwardnieniem rozsianym choroba ma charakter rzutowo-remisyjny, zwykle objawia się klinicznie izolowanym zespołem, takim jak zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia czuciowe (drętwienie, parestezje lub osłabienie), zespół pnia mózgu lub zespół rdzenia kręgowego. Znacznie rzadsza jest pierwotnie postępująca postać, której najczęstszym obrazem jest zespół rdzenia kręgowego z kurczowym niedowładem kończyn dolnych i brakiem wyraźnego poziomu czuciowego [60]. Do objawów choroby należą:

- niedowłady ze spastycznym wzmożeniem napięcia, odnoszące się najczęściej do kończyn dolnych (objawy uszkodzenia układu piramidowego mogą mieć postać dyskretną i przejawiać się wyłącznie zwiększoną męczliwością, wygórowaniem odruchów i obecnością objawu Babińskiego),
- mowa skandowana, drżenie zamiarowe, dysmetria ataksji i zaburzenia równowagi będące objawami uszkodzenia układu mózdkowego,
- zaburzenia czuciowe o charakterze parestezji, drętwienia, bólu i osłabienia czucia o różnej lokalizacji, a także niezgrabność ręki przy prawidłowej sile, wrażenie opasywania, objaw Lhermitte'a i neuralgia nerwu trójdzielnego,
- objawy zmian w pniu mózgu: niedowład mięśni twarzy (uszkodzenie wewnątrzprniowych włókien nerwu twarzewego), przyspieszenie tętna, czkawka, wymioty (uszkodzenie jąder autonomicznych pnia), podwójne widzenie ze zniesieniem przewodzenia gałek ocznych i oczopląsem w oku owrzodzonym (uszkodzenie pęczka podłużnego przyśrodkowego),
- osłabienie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia, najczęściej w postaci mroczka środkowego, będące następstwem zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego,
- zmiany w funkcjonowaniu pęcherza przejawiające się nagłym parciem na mocz, przerywanym oddawaniem moczu, nietrzymania moczu oraz zalegania moczu w pęcherzu, objawy zaburzeń funkcji odbytnicy w postaci zaparc,
- zmiany funkcji seksualnych prowadzące do impotencji,
- upośledzenie funkcji poznawczych, przeważnie o niskim stopniu,
- zaburzenia psychiczne – depresje lub euforie [24].

W przebiegu choroby występują dodatkowo przejściowe nasilenia objawów neurologicznych z towarzyszącym im wzrostem temperatury ciała (zjawisko Utoffa). W zaawansowanym stadium choroby mogą mieć miejsce bolesne toniczne kurcze kończyn [24].

2.6.2. Przebieg naturalny choroby i rokowanie

2.6.2.1. PRZEBIEG NATURALNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane stanowi przewlekłe schorzenie, rozwijające się przez wiele lat. W trakcie pierwszych lat choroby pojawiają się pojedyncze objawy, a wraz z jej rozwojem zmiany obejmują kolejne obszary OUN powodując nakładanie się na siebie różnych dolegliwości. W części przypadków przebieg RRMS jest łagodny, chociaż niektórzy pacjenci mogą wymagać wsparcia w trakcie poruszania się np. z wykorzystaniem kuli bądź laski. Zdarza się także, że choroba jest na tyle uciążliwa, że powoduje niezdolność pacjenta do samodzielnej egzystencji. W miarę postępu choroby dochodzi do zwiększenia częstości zaburzeń czucia głębokiego, np. ucisku czy ułożenia, które początkowo występują w dystalnych częściach kończyn, a następnie obejmują także proksymalne części kończyn [61, 62].

Przebieg choroby u pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS jest zróżnicowany. Obserwuje się występowanie rzutów choroby, zarówno łagodnych jak i ostrych, trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Średnia częstość występowania rzutów to 1–2 w ciągu roku. Z reguły w początkowej fazie choroby remisja związana jest całkowitym lub częściowym ustąpieniem objawów. Następny rzut choroby może pojawić się w nieoczekiwanym momencie i niejednokrotnie przyjmuje inną postać niż poprzednio. Z czasem jednak stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ rzuty pozostawiają po sobie deficyt neurologiczny. Wykazano, że przebyty rzut choroby wiąże się ze wzrostem niesprawności mierzonej w Rozszerzonej Skali Niesprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) o $>0,5$ punktu średnio u 42% pacjentów z RRMS i o ≥ 1 punkt średnio u 28% chorych na RRMS [63, 64].

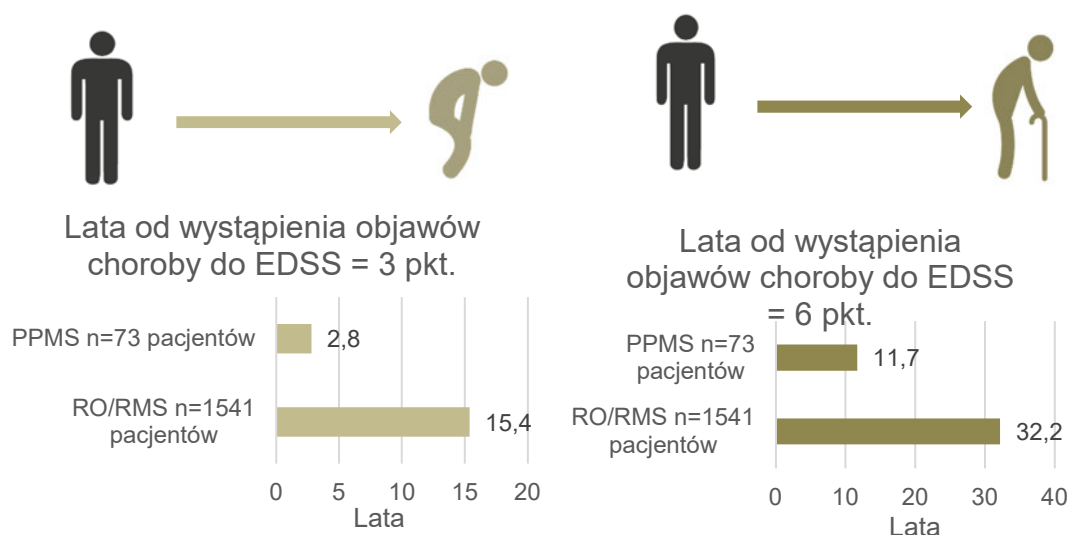
U większości pacjentów, szczególnie nieskutecznie leczonych, u których zdiagnozowano RRMS prędzej czy później następuje progresja do postaci SPMS. Ocenia się, że u 40–50% chorych z RRMS progresja do SPMS następuje po 10 latach, a u 65–80% – po 20–25 latach. W tej postaci obserwuje się powolne i przewlekłe narastanie ubytków neurologicznych. U niektórych chorych nadal mogą występować rzuty z częściowym powrotem do zdrowia w okresie remisji. Natomiast w większości przypadków remisja jest niekompletna i powoduje akumulację niewydolności ruchowej [65–68]. W postaci RRSM średni czas do wystąpienia niesprawności o nasileniu 3 i 6 pkt w skali EDSS oszacowano odpowiednio na 15,4 i 32,2 lata (Rysunek 4). Czas progresji do 6 punktów w skali EDSS wynosi średnio 4,5–5 lat od momentu pojawienia się SPMS [69].

Z kolei PPMS charakteryzuje się postępującą kumulacją niepełnosprawności od momentu zachorowania. Sporadycznie może wystąpić faza plateau, niewielka przejściowa poprawa lub ostry rzut choroby. Dodatkowo można rozróżnić aktywną lub nieaktywną postać PPMS. W przypadku aktywnej choroby, sporadycznie występują rzuty lub nowe zmiany w badaniu obrazowym MRI. Podobnie można wyróżnić PPMS przebiegające z progresją lub bez, o progresji choroby świadczą obiektywnie zmierzone dowody na postępowanie choroby w czasie, niezależnie od tego czy pojawiły się rzuty choroby lub nowe zmiany w obrazie MRI. Obecnie termin „*progressive-relapsing MS*” dla określenia postępująco-rzutowej

postaci choroby nie jest stosowany. W przypadku wystąpienia ostrego rzutu choroby u pacjenta z PPMS, mówi się o aktywnej PPMS lub PPMS przebiegającej z progresją. Ze względu na istniejące podobieństwa w przebiegu PPMS i SPMS, niektórzy eksperci proponują hipotezę, zgodnie z którą PPMS jest postacią SPMS, w której faza rzutów choroby przebiegała w sposób utajony lub subkliniczny [70].

Pomimo że wciąż nie jest dostępny lek, którego mechanizm działania ukierunkowany jest na wyeliminowanie podstawowej przyczyny choroby, w ostatnich latach pojawiło się wiele produktów leczniczych o wysokiej skuteczności. W związku z tym tylko szybkie rozpoznanie choroby oraz wdrożenie odpowiedniej terapii na wczesnym etapie niesprawności mogą stworzyć pacjentom z MS szansę na opóźnienie postępu choroby oraz zachowanie sprawności fizycznej. Uszkodzenie OUN może się pojawiać już na początkowym etapie choroby, nawet gdy nie występują jeszcze objawy, dlatego tak istotne jest szybkie rozpoczęcie leczenia [64, 71].

Rysunek 4.
Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [72]



EDSS – rozszerzona skala niesprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. *primary progressive multiple sclerosis*); RO/RMS – rzutowa postać choroby (ang. *relapsing-onset/relapsing multiple sclerosis*).

2.6.2.2. CZYNNIKI ROKOWNICZE W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Występowanie MS związane jest z narastającą nieodwracalną niepełnosprawnością, jednak czas przeżycia pacjentów jest jedynie nieznacznie skrócony, dlatego rokowanie najczęściej dotyczy pogłębiającego się ograniczenia sprawności [73].

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

- **Wiek.** Wykazano związek wieku w chwili zachorowania z nasileniem przebiegu MS. Młodszy wiek w chwili zachorowania na MS związany jest z dłuższym czasem do wystąpienia kolejnych

istotnych stopni niesprawności. Co więcej niekorzystny wpływ starszego wieku wiąże się także z wolniejszym ustępowaniem pierwszego i drugiego rzutu.

- **Rasa i pochodzenie etniczne.** Zauważono, że u Afroamerykanów częściej niż u osób rasy białej występowały wieloogniskowe objawy choroby i całkowite poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, częściej występowały objawy oczne i rdzeniowe. W tej grupie etnicznej obserwowano także częstsze zajęcie pnia mózgu i mózdzku w czasie drugiego rzutu. Ponadto stwierdzono, że pacjenci rasy innej niż biała są bardziej narażeni na cięższy przebieg pierwszego i drugiego rzutu.
- **Przebieg kolejnych rzutów.** Cięższy przebieg pierwszego rzutu pozwala wnioskować o cięższym przebiegu drugiego rzutu. Podobna zależność była widoczna także pomiędzy rzutami drugim i trzecim. Analogiczna korelacja zachodziła pod względem szybkości ustępowania objawów oraz obrazu klinicznego dla poszczególnych rzutów. Wykazano ponadto, że stopień niesprawności w późniejszym przebiegu choroby ma związek z liczbą rzutów w kilku pierwszych latach choroby. Dodatkowo za pozytywne czynniki rokownicze uznawane są: pierwszy epizod mający postać objawów czuciowych lub zapalenia nerwu wzrokowego, dłuższe odstępy pomiędzy rzutami oraz całkowite ustąpienie następstw pierwszego rzutu.
- **Płeć.** Wyniki badań wskazują, że u kobiet choroba ma łagodniejszy przebieg (utrzymanie EDSS <6 i brak konwersji do postaci postępującej korzystny w pierwszych 5 latach choroby).
- **Liczba zajętych układów funkcjonalnych.** Ryzyko progresji RRMS do SPMS wzrasta wraz ze zwiększeniem się liczby zajętych układów funkcjonalnych oraz pogorszeniem punktacji EDSS dotyczącej objawów wzrokowych, zwieraczowych, mózdkowych i piramidowych [74–79].

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

- obecne w momencie zachorowania:
 - wiek,
 - płeć,
 - przynależność etniczna,
 - rodzaj objawów,
 - początkowy przebieg choroby,
- związane z rozwojem choroby:
 - stopień ustępowania objawów rzutu,
 - czas do wystąpienia kolejnego rzutu,
 - liczba rzutów w początkowych latach choroby,
 - objawy kliniczne obserwowane we wczesnej fazie choroby [73].

Większość z wymienionych powyżej czynników jedynie w niewielkim stopniu wpływa na długoterminowe rokowanie i konsekwencje choroby. Coraz więcej uwagi poświęca się natomiast poszukiwaniom biomarkerów, czyli odpowiednich wskaźników kliniczno-laboratoryjnych, które mogłyby być przydatne w określaniu rokowania choroby [73].

Szybkie wdrożenie skutecznej terapii może spowolnić rozwój choroby, opóźnić czas do wystąpienia kolejnego rzutu, co zwiększa szanse na dobre rokowanie, w szczególności, jeśli dotyczy pierwszych lat

choroby. Ponadto szybkie rozpoczęcie terapii wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby, dłuższym zachowaniem sprawności, a także niższym prawdopodobieństwem konieczności zmiany leczenia na bardziej agresywne [64].

Tabela 6.
Czynniki prognostyczne w MS [74]

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

2.7. Metody leczenia

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

- leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease-modifying therapies*);
- leczenie rzutów choroby;
- leczenie objawowe likwidujące lub redukujące objawy towarzyszące chorobie [80].

LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY (DMT)

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

W terapii MS obejmującej DMT stosuje się leki immunomodulujące oraz immunosupresyjne. W badaniach klinicznych wykazano, że leki te redukują częstość rzutów choroby, hamując tym samym postęp deficytu neurologicznego [81].

Należy podkreślić, że leczenie I linii RRMS w Polsce obejmuje **interferon beta-1a**, **interferon beta-1b**, **peginterferon beta-1a**, **octan glatirameru**, **fumaran dimetylu**, **teryflunomid**, **ozanimod**, **ponesimod**, **ofatumumab**, **okrelizumab** lub **kladrybinę**. W wytycznych praktyki klinicznej wskazywany jest także **fumaran diroksymelu**. Po niepowodzeniu leczenia tymi terapiami można zastosować **okrelizumab**, **fingolimod**, **natalizumab IV**, **natalizumab SC**, **alemtuzumab** lub **kladrybinę**. Natomiast jedynym lekiem zarejestrowanym i dostępnym w Polsce w leczeniu PPMS jest **okrelizumab** (Tabela 7) [1, 82].

Tabela 7.
Substancje czynne stosowane w leczeniu RRMS i PPMS w Polsce

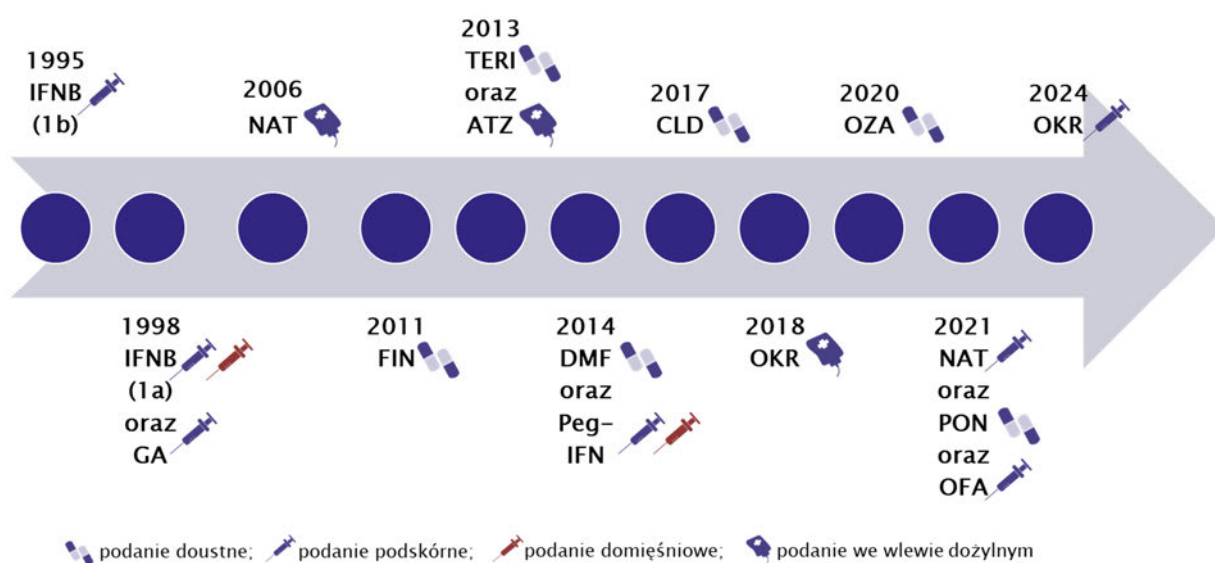
Substancja czynna (skrót) / wskazanie	Nazwa handlowa	Postać podania	Liczba podań w 1. roku terapii	Mechanizm działania
Alemtuzumab (ATZ) / RRMS	Lemtrada	IV	1	ATZ jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, działa na zasadzie lizy komórkowej po związaniu się z antygenem CD52 znajdującym się głównie na powierzchni błony limfocytów T (CD3+) oraz B (CD19+), a także, w mniejszych ilościach, na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. ATZ działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciała oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B. Mechanizm działania ATZ w przypadku MS nie został w pełni wyjaśniony jednak badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym: zmianę liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów po leczeniu, zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T regulatorowych, zwiększenie udziału limfocytów T oraz B pamięci oraz przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK) [83]
Fingolimod (FIN) / RRMS	Gilenya	PO	365	FIN to związek organiczny, będący czynnościowym antagonistą receptorów fosforanu sfingozyny, jego działanie polega na hamowaniu migracji limfocytów T z węzłów chłonnych do OUN [84]
Fumaran dimetylu (DMF) / RRMS	Tecfidera	PO	730	DMF jest związkiem organicznym, którego terapeutyczny mechanizm działania w MS nie został w pełni poznany. W badaniach przedklinicznych wykazano, iż lek aktywuje ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2 oraz nasila ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej. Dodatkowo w badaniach klinicznych stwierdzono inhibitory wpływ fumaranu dimetylu na produkcję cytokin prozapalnych oraz stymulujące działanie na syntezę komórek przeciwzapalnych. DMF wpływa na zmniejszenie liczby rzutów choroby oraz na radiologiczny obraz MS [85]
Interferon beta (IFNB) / RRMS	Avonex, Rebif (Interferonum beta-1a), Betaferon (Interferon beta-1b), Plegridy (Peginterferonum beta-1a)	SC, IM	156	IFNB to naturalna cytokina obecna w organizmie człowieka. Jej mechanizm działania jest złożony i polega na hamowaniu pierwotnej immunizacji limfocytów T na obwodzie i wtórnej w OUN, zmniejszaniu ich aktywności i proliferacji oraz wpływaniu na poszczególne subpopulacje limfocytów T. Ponadto IFNB zmniejsza syntezę czynników, które w największym stopniu oddziałują na proces demielinizacji tj. TNF- α , IFN- γ , NO (tlenek azotu) oraz metaloproteinaz. IFNB należy do leków charakteryzujących się niskim ryzykiem wystąpienia AE ze strony większości układów, ale znaczna część pacjentów doświadcza objawów grypopodobnych, stanów zapalnych i reakcji w miejscu podania oraz występowania dreszczy lub gorączki [86]
Kładrybina (CLD) / RRMS	Mavenclad	PO	8–10	CLD jest związkiem organicznym, który wywiera długotrwały efekt poprzez selektywne działanie na limfocyty i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego. Mechanizm działania kładrybiny w MS nie został w pełni wyjaśniony, ale prawdopodobnie związany jest z działaniem na limfocyty T i B [87]
Natalizumab (NAT) / RRMS	Tysabri	IV, SC	12 (IV) 24 (SC)	NAT jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem przeciwko integrynie $\alpha 4$, którego działanie polega na hamowaniu przechodzenia limfocytów T przez barierę krew-mózg. W przypadku zapalenia OUN w przebiegu MS interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej

Substancja czynna (skrót) / wskazanie	Nazwa handlowa	Postać podania	Liczba podań w 1. roku terapii	Mechanizm działania
				mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze MS i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w MS [88]
Octan glatirameru (GA) / RRMS	Copaxone, Remurel	SC	156	GA to kopolimer syntetycznych polipeptydów, który konkurując z białkiem zasadowym mielin (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 [80, 89]
Ofatumumab (OFA) / RRMS	Kesimpta	SC	14	OFA jest przeciwciałem monoklonalnym, immunoglobuliną G1 (IgG1), która działa poprzez wiązanie z CD20, indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20 przede wszystkim w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza oraz, w mniejszym stopniu, w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez OFA [90]
Okrelizumab (OKR) / RRMS i PPMS	Ocrevus	IV, SC ^a	2	OKR to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wybiórczo nakierowane jest na limfocyty B posiadające antygen CD20. Rola limfocytów B w patogenezie SM polega na prezentacji autoantygenów limfocytom, syntezie autoprzeciwciał, produkcji cytokin i tworzeniu ektopowych grudek chłonnych w OUN (procesy o kluczowym udziale w niszczeniu osłonki mielinowej i aksonów), co stanowi przyczynę niepełnosprawności chorych na MS. Mechanizm działania okrelizumabu w leczeniu MS nie został do końca poznany, jednak uważa się, że wiąże się on z powierzchniowym białkiem CD20 limfocytów B, co powoduje eliminację tych limfocytów poprzez mechanizm cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i lizę zależną od układu dopełniacza [91]
Ozanimod (OZA) / RRMS	Zeposia	PO	365	OZA jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny1, który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu sfingozyny1 i powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który OZA wywiera działanie lecznicze u pacjentów z MS, nie został dokładnie poznany, może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do OUN [92]
Ponesimod (PON) / RRMS	Ponvory	PO	365	PON jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P) 1, łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P 1 znajdującego się na limfocytach, blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych. Mechanizm, dzięki któremu PON wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do OUN [93]
Teryflunomid (TERI) / RRMS	Aubagio, Terebyo	PO	365	TERI to związek organiczny o właściwościach przeciwwzapalnych, który w sposób wybiórczy hamuje aktywność enzymu mitochondrialnego (dehydrogenazy dihydroorotanowej), zmniejszając w rezultacie proliferację podzielonych komórek. Mechanizm działania leku w MS nie jest w pełni poznany, ale może obejmować redukcję liczby limfocytów [94]

a) Nowa, podskórna postać podania okrelizumabu.

W terapii MS wykorzystywane były także leki immunosupresyjne, obecnie o marginalnym znaczeniu, ze względu na mniej selektywne, w podawaniu z lekami immunomodulującymi, działanie. Dodatkowym ograniczeniem stosowania leków immunosupresyjnych jest niezadowalający profil bezpieczeństwa. Jednym ze stosowanych w leczeniu MS lekiem immunosupresyjnym jest **mitoksantron**, będący antybiotykiem antracyklinowym i posiadający właściwości cytotoksyczne. Stosuje się go głównie w ciężkiej, szybko postępującej postaci RRMS oraz w SPMS. Do innych leków immunosupresyjnych należy m.in. **azatiopryna**, **cyklofosfamid** oraz **metotreksat**, które nie są zarejestrowane w leczeniu MS, a ich stosowanie w tym wskazaniu jest sporadyczne i odbywa się na zasadzie „off-label” [80, 95].

Rysunek 5.
Substancje czynne stosowane w leczeniu pacjentów z RRMS oraz PPMS w kolejności wprowadzenia na rynek europejski



ATZ – alemtuzumab; CLD – kładrybina; DMF – fumaran dimetylu; FIN – fingolimod; GA – octan glatirameru; IFNB – interferon beta; NAT – natalizumab; OFA – ofatumumab; OKR – okrelizumab; OZA – ozanimod; Peg-IFN – pegylowany interferon; PON – ponesimod; TERI – teryflunomid.

LECZENIE RZUTÓW CHOROBY

W leczeniu rzutów MS podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy, których mechanizm działania oparty jest na hamowaniu procesu zapalnego poprzez redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, zmniejszenie wewnątrzplynowej syntezy IgG oraz stabilizację przepuszczalności bariery krew-mózg. Powszechnie przyjętym sposobem leczenia ostrego rzutu MS jest dożylnie stosowanie metyloprednizolonu, a w przypadku łagodniejszych rzutów podawane są doustnie prednizon lub metyloprednizolon [80, 96].

LECZENIE OBJAWOWE

Leczenie objawowe wymaga bardzo często złożonej terapii, ponieważ wiele objawów MS może występować jednocześnie. W przypadku występowania spastyczności bez dużego osłabienia siły mięśni stosuje się doustne leczenie farmakologiczne (baklofen, benzodiazepiny, tyzanidynę) lub toksynę botulinową w podaniu domięśniowym, a także kannabinoidy (w przypadku braku skuteczności

standardowo stosowanej terapii). W zaawansowanej spastyczności stosuje się baklofen lub fenol w podaniu dokanałowym, a także szereg zabiegów chirurgicznych mających na celu obniżenie napięcia mięśniowego (m.in. przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego). U chorych, u których występuje przewlekły ból terapię prowadzi się z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjnych (imipramina) lub zmniejszających napięcie mięśni. Fizjoterapia znajduje zastosowanie u pacjentów, u których występują ataksja i drżenie.

Do innych objawów pojawiających się u chorych z MS należą m.in. zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia psychiczne, czynności seksualnych czy funkcji poznawczych, w przypadku których odpowiednie terapie dobiera się indywidualnie [96].

2.7.1. Nowa, podskórna postać okrelizumabu

Leki modyfikujące przebieg choroby są dostępne w różnych formach podania – doustnej, dożylniej oraz do stosowania podskórnego. Forma doustna wymaga bardzo częstego dawkowania (najczęściej codziennego), z kolei forma dożylna najczęściej wymaga hospitalizacji pacjenta, a sam proces podawania leku trwa długo i jest uciążliwy dla pacjenta.

Od 20 czerwca 2024 roku okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®) jest dostępny do stosowania w postaci roztworu do wstrzykiwań drogą podskórną (S.C.) zgodnie z rejestracją w Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*). Uprzednio jedyną dostępną formą podania leku Ocrevus® był wlew drogą dożylną IV. Wskazania do stosowania produktu leczniczego Ocrevus® w postaci SC i IV są takie same.

Dostępne są wyniki badania randomizowanego OCARINA II, w którym zgodnie z podejściem typu *non-inferiority*, udowodniono że podskórna postać okrelizumabu jest równoważna w zakresie skuteczności względem postaci dożylniej. Dodatkowo profil bezpieczeństwa okrelizumabu SC był zadowalający [97].

Korzyścią związaną z podaniem leku w formie podskórnej, w porównaniu z wlewem drogą dożylną, jest krótszy czas podania (około 10 min vs około 2 godziny), a tym samym skrócenie całkowitego czasu pobytu pacjenta w placówce ochrony zdrowia. Dodatkowo, przy wstrzyknięciach podskórnych, nie ma konieczności dzielenia dawki początkowej lub kolejnych dawek na oddzielne podania. Przy podaniu podskórnym w porównaniu z dożylnym, niwelowane jest ryzyko wystąpienia zakrzepicy i zapalenia żył, a także ryzyko infekcji związane z założeniem dostępu dożylnego (Tabela 8). Ma to pozytywny wpływ na jakość życia pacjenta leczonego przewlekłe i odciążenie personelu medycznego, a tym samym niesie możliwość poprawy w zakresie wykorzystania zasobów.

Innym lekiem, który od kwietnia 2024 roku, jest dostępny dla pacjentów z MS w postaci wstrzyknięć podskórnych jest natalizumab. Szerszy wybór opcji terapeutycznych w leczeniu MS był oczekiwany przez pacjentów i lekarzy. Obecnie chorzy, u których wystąpiło zapalenie żył po leczeniu podawanym IV lub pacjenci z trudnym dostępem do żył, mogą otrzymać natalizumab podskórnym. Wspomniana

zmiana zapisów programu lekowego B.29, została pozytywnie oceniona przez środowisko pacjenckie, ze względu na spodziewany wpływ na poprawę komfortu pacjenta leczonego przewlekłe [98]. Podobnie, pozytywna ocena środowiska neurologów, została przytoczona wywiadzie z prof. Aliną Kułakowską opublikowanym przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, w którym podkreślano znaczenie dostępu do nowego sposobu podania leku we wstrzyknięciach podskórnych, dla utrzymania jak najwyższej jakości życia chorych na MS. Podanie podskórne trwa krócej niż dożylnie, nie wymaga zużycia zestawów do infuzji, może być wykonane ambulatoryjnie i nie wymaga hospitalizacji, co przekłada się na optymalizację sposobu leczenia chorych z MS [99].

Całkowity czas podania leku obejmuje czas potrzebny na premedykację, czas podania leku oraz czas monitorowania pacjenta bezpośrednio po podaniu leku, uwzględnić można także czas dojazdu do jednostki leczniczej. Zgodnie z danymi GUS, w 2022 roku liczba przychodni prowadzących działalność w ramach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej wynosiła 22 600, natomiast liczba ogólnodostępnych szpitali ogólnych wyniosła 896 [100]. Czas dojazdu do jednostki udzielającej świadczeń w trybie ambulatoryjnym jest średnio krótszy niż do jednostki szpitalnej.

Okrelizumab podawany SC w porównaniu z innymi substancjami czynnymi dostępnymi w formie podskórnej, tj. przeciwciałami monoklonalnymi (natalizumabem i ofatumumabem) oraz lekami podstawowymi (octanem glatirameru i interferonami), wyróżnia się częstością podania – stosowany jest jedynie dwa razy na rok. Pozostałe leki podawane są znacznie częściej (od podania raz w miesiącu do raz dziennie).

Premedykacja przed zastosowaniem okrelizumabu jest doustna, podobnie jak w przypadku interferonów, pozostałe substancje nie wymagają premedykacji. W przypadku leczenia interferonami wymagane jest stopniowe zwiększanie dawki, które wymaga zaangażowania ze strony pacjenta i przestrzegania zaleceń aby nie zapomnieć, ani nie pomylić ampułko-strzykawkę. Wszystkie substancje przechowywane są w warunkach chłodniczych i wymagają ocieplenia w temperaturze pokojowej przed podaniem. Natomiast w przypadku okrelizumabu, podawanego w warunkach ambulatoryjnych, wyjęcie leku z lodówki na 30 minut przed podaniem, może być zaplanowane w ramach wizyty i nie jest dodatkową odpowiedzialnością dla pacjenta. Leczenie natalizumabem wymaga obserwacji pacjenta przez 1 godzinę po podaniu pierwszych 6 dawek leku, jeżeli w tym okresie nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem, można skrócić czas obserwacji (Rysunek 5).

Tabela 8.
Porównanie podskórnej i dożylnej formy podania okrelizumabu

okrelizumab SC	okrelizumab IV
Podanie w warunkach ambulatoryjnych	Podanie w warunkach szpitalnych
Dawka: 920 mg	Dawka początkowa: w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych: najpierw wlew 300mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.
	Kolejne dawki: 600 mg

okrelizumab SC	okrelizumab IV
Premedykacja krótko przed wstrzyknięciem: deksametazon w dawce 20 mg doustnie oraz lek przeciwhistaminowy (np. desloratadyna) doustnie	Premedykacja na około 30–60 minut przed każdym podaniem wlewu dożylnego: metyloprednizolon w dawce 100 mg dożylnie oraz lek przeciwhistaminowy
Czas trwania iniekcji: około 10 min	Czas trwania infuzji dożylnej: 2 godziny 30 minut przy pierwszej dawce, 3 godziny 30 minut w przypadku wlewu tradycyjnego) lub 2 godziny (skrócony protokół wlewu) przy kolejnych dawkach (o ile nie wystąpiły uprzednio ciężkie reakcje związane z wlewem)
Po pierwszym wstrzyknięciu zalecane jest monitorowanie pacjenta przez 1 godzinę , monitorowanie jest opcjonalne po kolejnych wstrzyknięciach	Po każdym podaniu leku należy monitorować pacjenta przez 1 godzinę
Częstotliwość podania: co 6 mies.	Częstotliwość podania: co 6 mies. (pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać 6 mies. po pierwszym wlewie dawki początkowej)
Zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20)	Brak rHUPH20

Rysunek 6.
Dawkowanie i sposób podania substancji czynnych dostępnych w podskórnej formie podania w leczeniu MS

OKR	deksametazon oraz lek przeciwhistaminowy	920 mg	czas podania 10 min	ambulatoryjnie, zalecane użycie pompy strzykawkowej, obserwacja przez 1h po pierwszym podaniu leku	co 6 miesięcy (podanie 2x/rok)		
NAT	Premedykacja niewymagana	Brak konieczności stopniowego zwiększania dawki	wyjąć z lodówki na około 30 min przed podaniem	w ośrodkach z dostępem do MRI, obserwacja przez 1h po podaniu pierwszych 6 dawek, przy dobrej tolerancji pierwszych ≥ 6 dawek, można rozważyć podanie pozaszpitalne	co miesiąc (dwie ampułko-strzykawki 12x/rok)		
OFA					20 mg	co miesiąc, począwszy od 4 tygodnia (podanie w tygodniach 0., 1. i 2. 14x/rok)	
GA					20 mg lub 40 mg	GA obserwacja przez 30 minut po pierwszym podaniu leku	QD (20 mg) lub TIW (40 mg) (około 365 lub 156x/rok)
Peg-IFNB 1a					125 µg	pierwsze wstrzyknięcie pod nadzorem fachowego personelu medycznego	Q2W (około 26x/rok)
IFNB 1a	Premedykacja NLPZ*	Stopniowe zwiększanie dawki (przez około miesiąc)	wyjąć z lodówki na około 30 min przed podaniem	Ampułko-strzykawka, czas podania wynosi kilka sekund	do samodzielnego podawania przez pacjenta	TIW (około 156x/rok)	
IFNB 1b					250 µg	EOD (około 180x/rok)	

GA – octan glatirameru; IFNB – interferon beta; NAT – natalizumab; OFA – ofatumumab; OKR – okrelizumab;

MRI – rezonans magnetyczny; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; QD – raz na dobę; Q2W – raz na dwa tygodnie; TIW – trzy razy w tygodniu. *W przypadku leczenia IFNB 1a zalecane jest podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;

**W przypadku nietolerancji dawki 44 µg stosowana jest dawka 22 µg.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [86, 88, 90, 91, 101–103].

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Do najważniejszych celów terapeutycznych w MS należy przeciwdziałanie progresji niepełnosprawności poprzez zmniejszenie aktywności choroby. Miarą skuteczności leczenia może być ograniczenie rzutów choroby, a marker nasilenia choroby stanowią zmiany w MRI [64].

Objawy kliniczne występujące w przebiegu MS są bardzo różnorodne, w zależności od umiejscowienia zmian patologicznych w obszarze mózgu i rdzenia kręgowego. Na potrzeby wiarygodnej i ujednoliconej oceny stanu chorego stworzono różne skale, które pozwalają na określenie stopnia funkcjonalności pacjentów, a także ocenę ich jakości życia. Dzięki tym narzędziom możliwe jest porównanie stanu neurologicznego pacjentów, a także ocena progresji choroby i wiarygodna ocena wyników leczenia [104].

SKALA EDSS

Do najczęściej stosowanych skal oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS zalicza się Rozszerzoną Skalę Niesprawności (EDSS), będącą rozszerzoną wersją skali Kurtzke'go. Skala ta jest szeroko stosowana zarówno w badaniach klinicznych jak i w praktyce. Niesprawność jest oceniana na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu (samodzielnie lub z pomocą) oraz poziomu samoopieki pacjenta. Ocena obejmuje 8 podskal, które opisują sprawność układów funkcjonalnych: piramidального, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, wzrokowego, umysłowego oraz jelit i pęcherza moczowego, a także dodatkowe zmiany neurologiczne związane z MS. Funkcjonowanie każdego z układów jest oceniane w skali od 0 (brak zaburzeń) do 5 lub 6 (ciężkie upośledzenie). Punkty otrzymane w zakresie tych podskal są przeliczane na końcową wartość będącą wynikiem EDSS. Wynik końcowy stanowi liczbę od 0 do 10 punktów, z dokładnością do 0,5 punktu, przy czym wartość ta wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania niesprawności. Punkty od 1 do 4,5 odnoszą się do pacjentów, zdolnych do samodzielnego poruszania się, natomiast stopnie powyżej 5 odnoszą się do pacjentów o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności (Tabela 9) [105–107].

Głównym ograniczeniem skali EDSS jest koncentrowanie się na zdolności do poruszania się jako głównym wyznaczniku niesprawności i brak oceny stanu funkcji poznawczych. Pomimo tej i innych wad, takich jak nieliniowość i ograniczona czułość na zmiany, skala ta jest szeroko akceptowana jako wyznacznik progresji choroby [108, 109].

Tabela 9.
Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS) [106]

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

UF – układ funkcjonalny

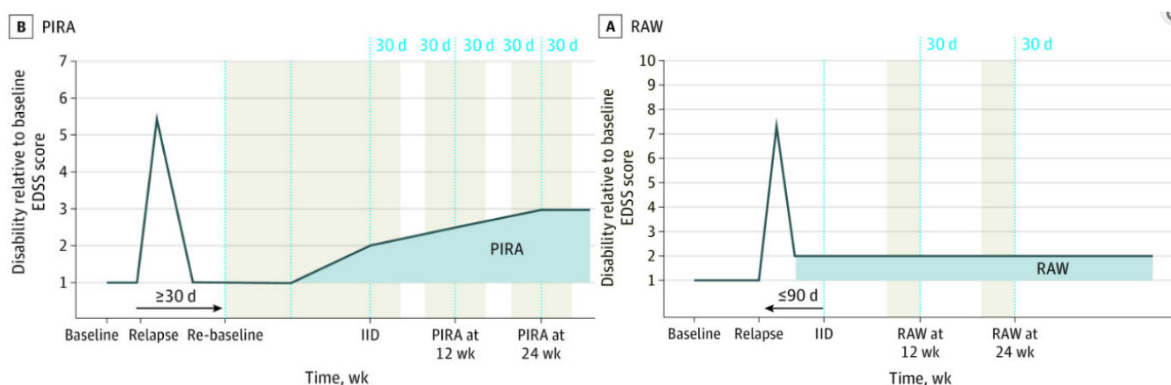
UTRWALONA PROGRESJA NIESPRAWNOŚCI (CDP)

Utrwalona progresja niesprawności (CDP; ang. *Confirmed Disability Progression*) to parametr używany w badaniach klinicznych do oceny progresji MS. Najczęściej definiowany jest jako pogorszenie niesprawności, oznaczającej wzrost o 1 pkt na skali EDSS (lub o 0,5 pkt w przypadku pacjentów z początkową punktacją $\geq 5,5$) w dwóch następujących po sobie pomiarach, odległych od siebie zwykle o 3 lub 6 miesięcy (CDP12 i CDP24) [110].

AKUMULACJA NIESPRAWNOŚCI (CDA)

Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA; ang. *confirmed disability accumulation*) definiowana jest jako wzrost niesprawności w stosunku do stanu wyjściowego, mierzony za pomocą EDSS (wzrost o $\geq 1,0$ pkt, jeśli EDSS wynosił wyjściowo $\leq 5,5$ punktu lub wzrost o $\geq 0,5$ punktu, jeśli EDSS wynosił wyjściowo $> 5,5$ punktu) lub wzrost o 20% lub więcej w teście T25FW lub wzrost o 20% lub więcej w teście 9HPT potwierdzony po ponad 12 lub ponad 24 tygodniach. W ramach CDA ocenia się także składowe (wzajemnie nie wykluczające się) punkty końcowe tj. pogorszenie zależne od rzutu (RAW; ang. *relapse-associated worsening*) oraz progresję niezależną od wystąpienia rzutu (PIRA; ang. *progression independent of relapse activity*). Pierwszy z nich (RAW), uwzględnia stan niesprawności po co najmniej 90 dniach od początku rzutu choroby. Natomiast celem oceny drugiego wskaźnika (PIRA) jest ustalenie niezależności zdarzenia od aktywności rzutów choroby, polega na ocenie niesprawności (wartości EDSS, T25FW lub 9HPT) po co najmniej 30 dniach od wystąpienia każdego rzutu (z pierwszą dostępną oceną w odpowiedniej skali ≥ 30 dni od początku rzutu choroby) [111].

Rysunek 7.
Schematy obrazujące różnice w sposobie definiowania składowych RAW i PIRA ocenianych w ramach CDA [111]



IID – początkowe zwiększenie niesprawności; CDA (ang. *confirmed disability accumulation*) – potwierdzona akumulacja niesprawności w przebiegu MS; EDSS (ang. *expanded disability status scale*) – rozszerzona skala niesprawności; PIRA (ang. *progression independent of relapse activity*) – progresja niezależna od wystąpienia rzutu choroby; RAW (ang. *relapse-associated worsening*) – pogorszenie zależne od rzutu choroby
Źródło: [111]

ROCZNA CZĘSTOŚĆ RZUTÓW MS (ARR)

Innym parametrem stosowanym szeroko w badaniach klinicznych jest roczny wskaźnik rzutów (ARR, ang. *Annualized Relapse Rate*). Służy on do oceny ilości rzutów, które pojawiły się w ciągu 1 roku trwania badania. Dodatkowo, niektóre badania kliniczne jako punkt końcowy raportują też zmianę

punktową w skali EDSS (aczkolwiek takie podejście nie jest zalecane przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [104]) lub czas, który upłynął do uzyskania konkretnego stopnia w skali EDSS.

AKTYWNOŚĆ CHOROBY

Ważnym narzędziem do pomiaru wyników leczenia MS jest złożony punkt końcowy definiowany jako brak oznak aktywności choroby (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA). Istotną cechą tego parametru jest jego wieloaspektowość – do oceny brany jest pod uwagę zarówno wynik na skali EDSS jak i częstotliwość rzutów oraz zmiany widoczne w obrazie MRI. NEDA zyskuje coraz większą popularność jako punkt końcowy w badaniach klinicznych, z uwagi na wysoką wartość predykcyjną dla progresji niesprawności (wynoszącą 78% po 7 latach). Wykazano również, iż wartość predykcyjna parametru NEDA jest wyższa niż poszczególne wartości predykcyjne każdego z komponentów [110].

SKALA MSFC

Poza EDSS, ważnym narzędziem w ocenie funkcjonowania pacjentów z MS jest Złożona Skala Sprawności (MSFC, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Składa się ona z trzech odrębnych testów, oceniających: poruszanie się, sprawność manualną i funkcje poznawcze. W pierwszym z nich T25FW (*Timed 25-Foot Walk*) dokonuje się pomiaru czasu potrzebnego choremu do przejścia dystansu 25 stóp (7,6 metra). Sprawność manualna badana jest w teście 9HPT (*9-Hole Peg Test*), podczas którego pacjent proszony jest o umieszczenie 9 patyczków w otworach i wyciągnięcie ich w jak najkrótszym czasie. Ostatni test, PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), pozwala na oszacowanie upośledzenia w sferze poznawczej i polega na ocenie umiejętności chorego w zakresie przeprowadzania w pamięci obliczeń matematycznych [110].

SKALA MSQOL-54

Inną skalą specyficzną dla MS jest Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument (MSQoL-54). Stanowi ona modyfikację uniwersalnego kwestionariusza SF-36, do którego dodano 18 pytań specyficznych dla MS. W skład skali MSQoL-54 wchodzi 52 pozycje zgrupowane w 12 podskalach i 2 pytania odrębne. Narzędzie odnosi się do: wpływu choroby na funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne pacjenta, ogólnej satysfakcji z jakości życia, funkcji poznawczych, energii, bólu, funkcji seksualnych i sytuacji socjalnej [112, 113].

KWESTIONARIUSZ FAMS

Powszechnie stosowany jest również kwestionariusz funkcjonalnej oceny stwardnienia rozsianego (FAMS, ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) na podstawie którego ocenia się problemy takie jak: mobilność, objawy, stan emocjonalny, poziom satysfakcji, aktywność umysłową i zmęczenie oraz dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Kwestionariusz zawiera 59 pytań, zgrupowanych

w 6 podskalach, chory ma możliwość dokonania wyboru odpowiedzi w pięciostopniowej skali Likert'a [114, 115].

SKALA FSS

Ważnym aspektem wymagającym oceny u pacjentów z MS jest również zmęczenie, definiowane jako uczucie wyczerpania pojawiające się bez związku z depresją czy osłabieniem siły mięśniowej. U 2/3 chorych na MS jest ono jednym z trzech głównych objawów. Do oceny zmęczenia opracowano ponad 30 skal, a jedną z najpowszechniej stosowanych jest Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS, ang. (*Fatigue Severity Scale*)), składającą się z 9 pozycji ocenianych w skali 7-punktowej, a wynik końcowy jest średnią arytmetyczną tych ocen [114, 116, 117].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. adverse event) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjentki lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. serious adverse events) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjentki, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne uszkodzenie narządu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [118].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 5.0 została opracowana w 2017 roku [119].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Rezultatem przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy, przeszukania baz informacji medycznej i stron towarzystw naukowych, pod kątem zaleceń postępowania terapeutycznego w RRMS oraz PPMS, było odnalezienie wytycznych, spośród których, uwzględniono najbardziej aktualne opracowania dotyczące obszaru Europy, Ameryki Płn. lub o zasięgu międzynarodowym polski i angielski (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS

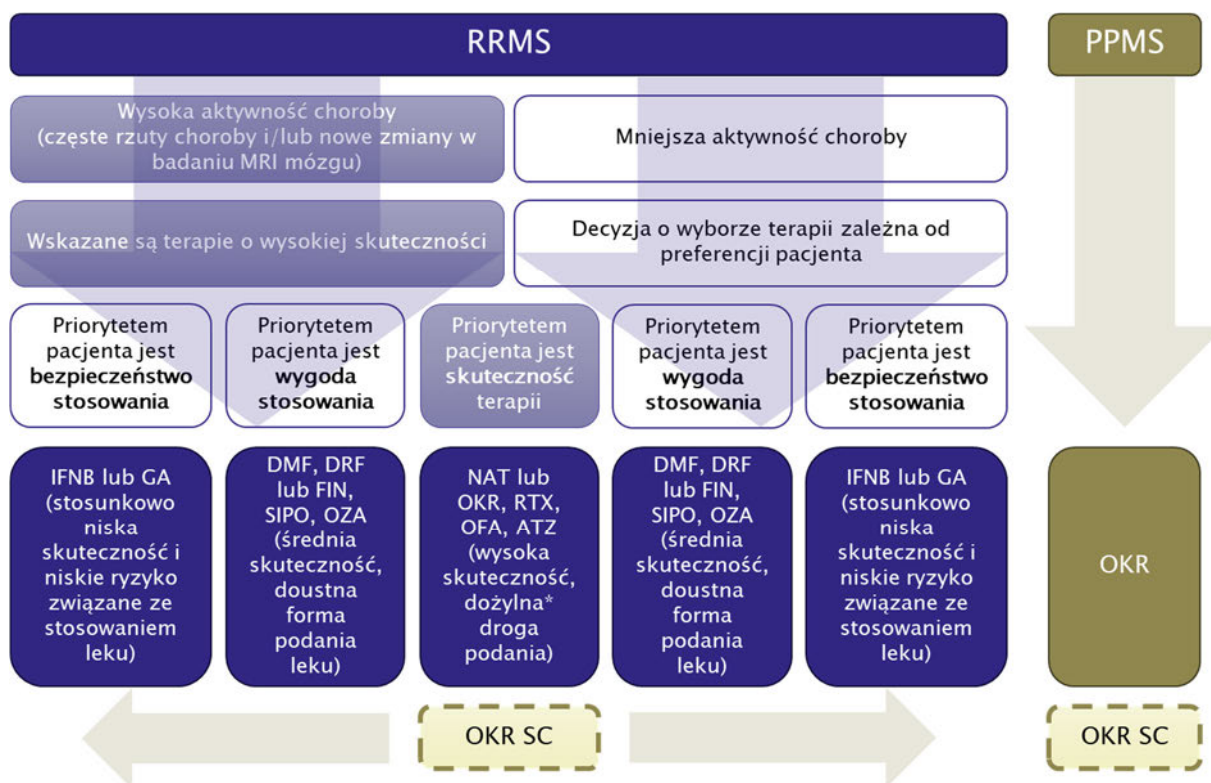
Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji (rok aktualizacji)	Analizowany obszar	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) Sekcja Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii	2023	Rekomendacje w zakresie leczenia modyfikującego przebieg MS	[82]
Wytyczne zagraniczne			
UpToDate	2024	Leczenie modyfikujące przebieg MS, przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu MS oraz postępowanie w PPMS	[120]
National Health Service (NHS)	2018 (2023)	Algorytm leczenia modyfikującego przebieg MS	[121]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2022	Postępowanie w MS	[122]
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)	2021	Stanowisko dotyczące stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu MS	[123]
French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS)	2021	Wytyczne w zakresie zmiany leczenia modyfikującego przebieg MS	[124]
Canadian Multiple Sclerosis Working Group (CMSWG)	2020	Optymalizacja sposobu leczenia MS	[125]
Multiple Sclerosis Coalition (MSC)	2014 (2019)	Wytyczne w zakresie stosowania leczenia modyfikującego przebieg MS	[126]
American Academy of Neurology (AAN)	2018	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu modyfikującym przebieg MS u dorosłych	[127]
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)	2018	Zalecenia w zakresie leczenia farmakologicznego MS	[128]

Wybór właściwej terapii (w tym okrelizumabu) zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku. Stosowane w leczeniu MS leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) charakteryzują się różnymi mechanizmami działania, w związku z czym poszczególne leki mogą wykazywać różną skuteczność. Około 30% pacjentów otrzymujących leki modyfikujące przebieg choroby wykazuje odpowiedź na leczenie przez pierwsze 1–2 lata. Czas do uzyskania efektu

terapii jest różny dla poszczególnych DMT i wynosi od 1 miesiąca (w przypadku leczenia natalizumabem i okrelizumabem), poprzez 3 miesiące (dla terapii interferonem beta, teryflunomidem, fumaranem dimetylu i fingolimodem), 6 miesięcy w przypadku leczenia octanem glatirameru, aż do 2 lat (dla terapii kladrybiną i alemtuzumabem). Aby utrzymać odpowiedź na leczenie należy rozważyć zmianę na inny lek z grupy leków modyfikujących przebieg choroby. Zmianę leku można także wprowadzić w momencie, gdy pacjent stosował jeden lek przez długi okres, uzyskał efekt terapeutyczny a następnie wystąpił u niego rzut choroby lub pojawiły się jej nowe ogniska (co najmniej po 1 roku stosowania DMT) [125, 129, 127]. We wszystkich odnalezionych dokumentach wytycznych okrelizumab stanowi jedną z rekomendowanych opcji terapeutycznych (Tabela 11).

Odnalezione wytyczne były opublikowane przed datą rejestracji okrelizumabu SC. Nie zaktualizowano informacji na temat podskórnej formy podania okrelizumabu, ani natalizumabu. Formę podania poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu MS uwzględniono w wytycznych UpToDate 2024 [120]. Okrelizumab stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w przypadku RRMS o wysokiej aktywności oraz jest jedyną wskazywaną terapią dla chorych z PPMS. Po zakończonym procesie rejestracji i refundacji okrelizumab SC może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy m.in. cenią sobie wygodę stosowania (ze względu na częstość podania 2 razy w ciągu roku), a także mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych reakcji związanych z drogą podania (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Postępowanie terapeutyczne w RRMS i PPMS z uwzględnieniem drogi podania



ATZ – alemtuzumab; DMF – fumaran dimetylu; DRF – fumaran diroksymelu; FIN – fingolimod; GA – octan glatirameru; IFNB – interferon beta; NAT – natalizumab; OFA – ofatumumab; OKR – okrelizumab; OZA – ozanimod; IFNB – interferon beta; RTX – rytuksymab; SIPO – siponimod.
Źródło: Opracowanie własne w oparciu o wytyczne UpToDate 2024, dodano informacje na temat potencjalnego zastosowania OKR SC.

Tabela 11.
Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia RRMS i PPMS

Akronim	Zasięg	RRMS	PPMS
Wytyczne polskie			
PTN 2023 [82]	Polska	<ul style="list-style-type: none"> • Niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RRMS należy rozpocząć podaż DMT u pacjentów z aktywną postacią choroby. • Leki o wysokiej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeciwciała monoklonalne (NAT, ATZ, OKR, OFA); ◦ modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (FIN, OZA, PON); ◦ CLD w tabletkach. • Leki o umiarkowanej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ◦ IFNB, GA, DMF, DRF, TERI. • I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ◦ IFNB, GA, DMF, DRF, TERI, OKR, OFA, OZA, PON. • RRMS o niewielkiej/umiarkowanej aktywności^a: <ul style="list-style-type: none"> ◦ IFNB, GA, DMF, DRF, TERI, OKR, OFA, OZA, PON. • RRMS o wysokiej aktywności^b: <ul style="list-style-type: none"> ◦ wysoka skuteczność: NAT, FIN, OZA, PON, OKR, OFA, CLD w tabletkach, ATZ; ◦ umiarkowana skuteczność: IFNB w dużej dawce, GA, TERI, DMF, DRF^c. • Szybko postępująca, ciężka postać RRMS^d lub leczenie eskalacyjne^e: <ul style="list-style-type: none"> ◦ NAT, FIN, ATZ. 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR (skuteczność leczenia należy oceniać co 12 mies.)
Wytyczne zagraniczne			
UpToDate 2024 [120]	międzynarodowy	<ul style="list-style-type: none"> • RRMS o wysokiej aktywności (z częstymi rzutami choroby lub nowymi zmianami w badaniu MRI mózgu) wskazane jest zastosowanie DMT o wysokiej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ◦ NAT, OKR, RTX, OFA, ATZ; ◦ mniej skuteczne opcje terapeutyczne, o większym bezpieczeństwie stosowania: IFNB, GA; ◦ mniej skuteczne opcje terapeutyczne, o większej łatwości zastosowania: DMF, DRF, FIN, SIPO, OZA; • RRMS o niskiej aktywności: <ul style="list-style-type: none"> ◦ priorytetem jest skuteczność: NAT, OKR, RTX, OFA, ATZ; ◦ priorytetem jest bezpieczeństwo: IFNB, GA; ◦ priorytetem jest wygoda stosowania: DMF, DRF, FIN, SIPO, OZA. 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR u pacjentów ≤55 r.ż. lub ze stwierdzoną aktywnością choroby w badaniu MRI (stopień zaleceń 2B)
NHS 2023 [121]	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Pojedynczy epizod ze zmianami w obrazie radiologicznym, spełniający kryteria McDonald dla RRMS: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Brak leczenia, GA, IFNB (1a), PON; ◦ obecność klinicznych lub radiologicznych markerów wskazujących na szybki rozwój niepełnosprawności: OKR^f, OFA^f. • I linia leczenia (w przypadku 2 rzutów choroby w ciągu 2 lat): <ul style="list-style-type: none"> ◦ DMF, DRF, GA, IFNB (1a, 1b (Extavia[®])), OKR^f, OFA^f, PON, TERI. • I linia leczenia (w przypadku 1 rzutu choroby w ciągu 2 lat i zmian w obrazie radiologicznym): <ul style="list-style-type: none"> ◦ GA, IFNB (1a), OKR^f, OFA^f, PON. • I linia leczenia (w przypadku ciężkiej, nagle postępującej postaci choroby): <ul style="list-style-type: none"> ◦ ATZ, OKR^f, CLD, OFA^f; ◦ NAT^g. • W przypadku nietolerancji I linii leczenia, można zmienić dotychczas stosowane DMT (na które rozwinęła się nietolerancja), na inne DMT rekomendowane w ramach I linii; 	<ul style="list-style-type: none"> • PPMS we wczesnej postaci, z charakterystyczną aktywnością zapalną choroby stwierdzoną w badaniach obrazowych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ OKR.

Akronim	Zasięg	RRMS	PPMS
		<ul style="list-style-type: none"> o alternatywnym do NAT sposobem leczenia (przy ciężkiej, nagle postępującej postaci choroby) może być FIN u pacjentów o wysokim ryzyku rozwinięcia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. • II linia leczenia (u pacjentów leczonych uprzednio w ramach I linii DMF, DRF, GA, IFNB (1a, 1b (Extavia®)), OKR, OFA, PON, TERI): <ul style="list-style-type: none"> o ATZ^f, CLDth, FIN^f, OKR^f, OFA^f, PON^f; o auto-HSCT w wyspecjalizowanym ośrodku po konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu. • II linia leczenia (w przypadku rozwinięcia ciężkiej, nagle postępującej postaci choroby): <ul style="list-style-type: none"> o ATZ^f, CLD^f, NAT^f, OKR^f, OFA^f; o auto-HSCT w wyspecjalizowanym ośrodku po konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu. • III linia leczenia (u pacjentów leczonych uprzednio w ramach II linii ATZ, CLD, FIN, OKR, OFA, PON): <ul style="list-style-type: none"> o kontynuacja przyjmowania DMT stosowanego dotychczas w ramach II linii; o ATZ^f, CLD^f, OFA^f, OKR^f; o auto-HSCT w wyspecjalizowanym ośrodku po konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu. • III linia leczenia (w przypadku rozwinięcia ciężkiej, nagle postępującej postaci choroby): <ul style="list-style-type: none"> o kontynuacja przyjmowania DMT stosowanego dotychczas w ramach II linii; o ATZ^f, CLD^f, OKR^f, OFA^f, NAT^f; o auto-HSCT w wyspecjalizowanym ośrodku po konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu. 	
NICE 2022 [122]	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> o IFNB (1a) [130], GA [131]. • Rekomendowane opcje terapeutyczne (w przypadku 2 rzutów choroby w ciągu 2 lat): <ul style="list-style-type: none"> o DRF [132], IFNB (1b (Extavia®)) [131], DMF [133], TERI [134]. • Rekomendowane opcje terapeutyczne (w przypadku aktywności choroby w obrazie klinicznym lub radiologicznym): <ul style="list-style-type: none"> o PON [135], OFA [136]. • Rekomendowane opcje terapeutyczne (w przypadku wysokiej aktywności choroby w II linii leczenia lub ciężkiej, nagle postępującej postaci choroby): <ul style="list-style-type: none"> o ATZ [137], CLD [138], NAT [139]. • Rekomendowane opcje terapeutyczne (w przypadku gdy ATZ jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni): <ul style="list-style-type: none"> o OKR [140]. • Rekomendowane opcje terapeutyczne (w przypadku wysokiej aktywności choroby i braku poprawy w zakresie rzutów choroby mimo leczenia IFNB): <ul style="list-style-type: none"> o FIN [141]. 	<ul style="list-style-type: none"> • PPMS w wczesnej postaci, z charakterystyczną aktywnością zapalną choroby stwierdzoną w badaniach obrazowych: <ul style="list-style-type: none"> o OKR [142].
MSTCG 2021 [123]	Kraje niemieckojęzyczne	<ul style="list-style-type: none"> • RRMS o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu: <ul style="list-style-type: none"> o DMF, GA (glatiramoidy), IFNB (1a, 1b, Peg-IFN), TERI, AZP (lek drugiego wyboru). • RRMS o nasilonym przebiegu (I i II linia leczenia): <ul style="list-style-type: none"> o terapia nieciągła: ATZ, CLD, OKR; o terapia ciągła: NAT^a, OFA, FIN, OZA, PON. 	<ul style="list-style-type: none"> • PPMS w aktywnej postaci na podstawie obrazu klinicznego lub potwierdzonej w MRI: <ul style="list-style-type: none"> o OKR.
France4MS 2021 [124]	Francja	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana uprzednio stosowanej terapii I linii na inną terapię I lub II linii może odbywać się: <ul style="list-style-type: none"> o bez zachowania okresu wymywania (ang. <i>washout period</i>). • Zmiana uprzednio stosowanej terapii II linii na terapię I linii może odbywać się: <ul style="list-style-type: none"> o bez zachowania okresu wymywania (FIN lub NAT), o po 3 mies. (OKR lub mitoksantron), o w przypadku nasilenia aktywności choroby w obrazie klinicznym lub radiologicznym (ATZ lub CLD). • Zmiana uprzednio stosowanej terapii II linii na inną terapię II linii może odbywać się: 	<ul style="list-style-type: none"> • nd

Akronim	Zasięg	RRMS	PPMS
		<ul style="list-style-type: none"> o po upływie 1 mies. okresu wymywania (FIN lub NAT), o po 3 mies. (OKR), o po 6 mies. (mitoksantron), o w przypadku nasilenia aktywności choroby w obrazie klinicznym lub radiologicznym (ATZ lub CLD). 	
CMSWG 2020 [125]	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> • Niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RRMS należy rozpocząć podaż DMT; • I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o GA, IFNB (1a, 1b), TERI, DMF; • II linia leczenia lub ciężka, nagle postępująca postać choroby: <ul style="list-style-type: none"> o FIN, CLD, NAT, OKR, ATZ. 	<ul style="list-style-type: none"> • PPMS w aktywnej postaci na podstawie obrazu klinicznego lub potwierdzonej w MRI: <ul style="list-style-type: none"> o OKR.
MSC 2019 [126]	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RRMS należy rozpocząć podaż DMT; • Leczenie nowozdiagnozowanych pacjentów (w przypadku wysokiej aktywności choroby) lub przy braku skuteczności dotychczas stosowanego DMT: <ul style="list-style-type: none"> o ATZ, CLD, FIN, OKR, NAT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie z wykorzystaniem terapii zatwierdzonej dla tej postaci choroby: <ul style="list-style-type: none"> o OKR.
AAN 2018 [127]	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie aktywnej postaci choroby: <ul style="list-style-type: none"> o ATZ, FIN, NAT^a (<i>poziom zaleceń: B – zalecenie powinno być stosowane w oparciu o dostępne dowody i ocenę stosunku korzyści względem ryzyka</i>); o w przypadku braku dostępu do zarejestrowanych DMT: AZP lub CLD (<i>poziom zaleceń: C – zalecenie może być przydatne w praktyce klinicznej</i>). • Zmiana dotychczas stosowanego DMT, na inne DMT, w przypadku ≥ 1 rzutu choroby, ≥ 2 nowych ognisk w MRI lub postępującej niepełnosprawności w ostatnim roku, mimo przestrzegania zaleceń terapeutycznych (<i>poziom zaleceń: B – zalecenie powinno być stosowane w oparciu o dostępne dowody i ocenę stosunku korzyści względem ryzyka</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR przy przewadze korzyści względem ryzyka (<i>poziom zaleceń: B – zalecenie powinno być stosowane w oparciu o dostępne dowody i ocenę stosunku korzyści względem ryzyka</i>).
ECTRIMS/EAN 2018 [128]	Europa	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie aktywnej postaci choroby: <ul style="list-style-type: none"> o IFNB (1a, 1b), Peg-IFN-1a, GA, TERI, DMF, CLD, FIN, DAC, NAT, OKR, ATZ; o wybór terapii uzależniony od indywidualnych cech pacjenta oraz chorób współistniejących, ciężkości choroby, profilu bezpieczeństwa danego leku i jego dostępności (<i>siła zaleceń: konsensus ekspertów zgodnie z metodyką GRADE</i>). • W przypadku utrzymującej się aktywności choroby (nowy rzut choroby / postęp niepełnosprawności / nowe ogniska choroby w MRI) po 6/12 mies. przestrzegania leczenia IFNB lub GA, wskazane jest zastosowanie bardziej skutecznego leczenia (<i>siła zaleceń: silna rekomendacja zgodnie z metodyką GRADE</i>). <ul style="list-style-type: none"> o ATZ, FIN, NAT. 	<ul style="list-style-type: none"> • OKR (<i>siła zaleceń: słaba rekomendacja zgodnie z metodyką GRADE</i>).

a) Niewielka/umiarkowana aktywność RRMS definiowana jako 1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko Gd+, lub 1–2 nowe ogniska T2 w MRI w ostatnim roku.

b) Wysoka aktywność RRMS definiowana jako wystąpienie u chorego ≥ 2 rzutów w ciągu roku (zwłaszcza z objawami piramidowymi i/lub mózdzkowymi), niecałkowite ustąpienie objawów rzutu, ≥ 9 ognisk T2 w MRI (zwłaszcza z obecnością ognisk zlokalizowanych w rdzeniu kręgowym i/lub pniu mózgu), kilka ognisk Gd+ w MRI.

c) W przypadku przeciwwskazań do stosowania leków o wysokiej skuteczności lub w okresie ciąży lub kamienia piersią.

d) Szybko postępująca postać RRMS definiowana jako wystąpienie ≥ 2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku oraz ≥ 1 zmian Gd+ w MRI mózgu, lub znaczne zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

e) Leczenie eskalacyjne dotyczy pacjentów z aktywnością choroby, mimo przyjęcia pełnego cyklu leczenia ≥ 1 DMT.

f) Przed zastosowaniem leku istnieje konieczność przedyskutowania korzyści względem ryzyka w wielodyscyplinarnym zespole.

g) Konieczna ocena ryzyka pod kątem występowania wirusa JCV (ang. *John Cunningham virus*) oraz ryzyka rozwinięcia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii.

h) U pacjentów z niepowodzeniem leczenia rozumianym jako 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku oraz nowe ogniska w MRI.

auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; **ATZ** – alemtuzumab; **AZP** – azatiopryna; **CLD** – kładrybina; **DMF** – fumaran dimetylu; **DRF** – fumaran diroksymelu; **FIN** – fingolimod; **GA** – octan glatiramery; **IFNB** – interferon beta; **NAT** – natalizumab; **OFA** – ofatumumab; **OKR** – okrelizumab; **OZA** – ozanimod; **Peg-IFN** – pegylowany interferon; **PON** – ponesimod; **RTX** – rytuksymab; **SIPO** – siponimod; **TERI** – teryflunomid; **DAC** – daklizumab

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą korzystać z leczenia DMT refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane” (ICD-10: G35). Ze względu na formę podania dostępnych substancji czynnych, można wyróżnić:

- 6 substancji podawanych podskórnym: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, ofatumumab, natalizumab;
- 3 substancje podawane dożylnym: **okrelizumab**, natalizumab, alemtuzumab;
- 6 substancji podawanych doustnym: fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, kladrybina, fingolimod;
- 1 substancję podawaną domięśniowo: interferon beta-1a [1].

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.29 pacjenci mogą być leczeni **okrelizumabem** w ramach:

- I linii leczenia RRMS, dla której dostępnych jest 11 substancji czynnych (oprócz okrelizumabu, pacjenci mogą być leczeni interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem, ozanimodem, ponesimodem, ofatumumabem lub kladrybiną);
- II linii leczenia RRMS, dla której dostępnych jest 5 substancji czynnych (oprócz okrelizumabu, pacjenci mogą być leczeni fingolimodem, natalizumabem IV, natalizumabem SC, alemtuzumabem lub kladrybiną);
- oraz w przypadku PPMS, w której jedyną refundowaną substancją czynną stanowi okrelizumab (Tabela 12, 13) [1].

Tabela 12.

Technologie lekowe finansowane w I i II linii leczenia pacjentów z RRMS oraz w leczeniu pacjentów z PPMS w ramach programu lekowego B.29 [1]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
I linia leczenia RRMS				
Interferon beta-1a (podawany domięśniowo)	Avonex®	30 µg QW	Rpz	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Interferon beta-1a (podawany podskórnym)	Rebif®	8,8 µg + 22 µg, 22 µg, 44 µg TIW	Rpz	bezpłatny
Interferon beta-1b (podawany podskórnym)	Betaferon®	300 µg EOD	Rpz	bezpłatny
Peginterferon beta-1a (podawany podskórnym lub domięśniowo)	Plegridy®	125 µg Q2W poprzedzone dawkami inicjującymi 63 µg (dzień 0) i 94 µg (dzień 14.)	Rpz	bezpłatny
Octan glatirameru (podawany podskórnym)	Copaxone®	20 mg QD, 40 mg TIW	Rp	bezpłatny
	Remurel®	20 mg QD, 40 mg TIW	Rp	bezpłatny
Fumaran dimetylu (podawany doustnym)	Tecfidera®	240 mg BID poprzedzone dawką inicjującą 120 mg BID	Rpz	bezpłatny
Teryflunomoid (podawany doustnym)	Aubagio®	7 mg ^a , 14 mg QD	Rpz	bezpłatny
	Terebyo®	14 mg QD	Rpz	bezpłatny
Ozanimod (podawany doustnym)	Zeposia®	0,92 mg QD poprzedzone dawką 0,23 mg, a następnie 0,46 mg QD	Rpz	bezpłatny
Ponesimod (podawany doustnym)	Ponvory®	Stopniowe zwiększanie dawki: 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, a następnie dawka podtrzymująca 20 mg QD	Rpz	bezpłatny
Ofatumumab (podawany podskórnym)	Kesimpta®	20 mg w tygodniach 0, 1 i 2, a następnie co miesiąc od 4. tyg. leczenia	Rpz	bezpłatny
Okrelizumab (podawany dożylnym)	Ocrevus®	600 mg co 6 mies. poprzedzone dwiema dawkami po 300 mg w odstępie dwóch tygodni	Rpz	bezpłatny
Kladrybina (podawana doustnym)	Mavenclad®	Skumulowana dawka 3,5 mg na kilogram masy ciała przez 2 lata (1,75 mg na kilogram masy ciała na rok podawane w pierwszym tygodniu pierwszego miesiąca leczenia i w pierwszym tygodniu drugiego miesiąca leczenia)	Rpz	bezpłatny
II linia leczenia RRMS				
Okrelizumab (podawany dożylnym)	Ocrevus®	600 mg co 6 mies. poprzedzone dwiema dawkami po 300 mg w odstępie dwóch tygodni	Rpz	bezpłatny
Fingolimod (podawany doustnym)	Gilenya®	0,25 mg ^a , 0,5 mg QD	Rpz	bezpłatny
Natalizumab (podawany podskórnym)	Tysabri®	150 mg x2 (300 mg raz na 4 tygodnie)	Rpz	bezpłatny
Natalizumab (podawany dożylnym)	Tysabri®	300 mg raz na 4 tygodnie	Rpz	bezpłatny
Alemtuzumab (podawany dożylnym)	Lemtrada®	12 mg QD przez 5 kolejnych dni dwóch początkowych cykli leczenia, w razie potrzeby możliwość podania dwóch dodatkowych cykli leczenia, wówczas 12 mg QD przez 3 kolejne dni Przerwa pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia ≥12 mies.	Rpz	bezpłatny

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
PPMS				
Okrelizumab (podawany dożylnie)	Ocrevus®	600 mg co 6 mies. poprzedzone dwiema dawkami po 300 mg w odstępie dwóch tygodni	Rpz	bezpłatny

BID – dwa razy dziennie; EOD – co drugi dzień; QD – raz na dobę; QW – raz na tydzień; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; TIW – trzy razy w tygodniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku.

a) Populacja pediatryczna.

Tabela 13.
Zasady leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego B.29 [1]

Kategoria	Opis
Kryteria kwalifikacji	<p>Zgodnie z zapisami PrL B.29 „Do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,7,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.”, zatem:</p> <p>do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;” • „2) w przypadku rozpoznania RRMS, wystąpienie ≥ 1 rzutu klinicznego albo ≥ 1 nowe ognisko Gd+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;” • „4) stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;” • „9)(...) wiek od 18 roku życia;” • „10) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych”. <p>lub pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;” • „5) pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem w ramach I linii leczenia lub kładrybiną w ramach I linii leczenia definiowaną jako wystąpienie ≥ 1 rzutu choroby w poprzednich 12 miesiącach oraz ≥ 1 nowego ogniska Gd+ lub ≥ 2 nowych ognisk w sekwencji T2;” • „9)(...) wiek od 18 roku życia;” • „10) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych”. <p>lub pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;” • „7) rozpoznanie PPMS (a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5 oraz b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: ≤ 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub ≤ 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $> 5,0$ oraz c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI): przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;” • „9)(...) wiek od 18 roku życia;” • „10) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych”. <p>lub:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „11) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia; b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem 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 ≥ 12 mies. lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie ≥ 1 rzutu klinicznego albo ≥ 1 nowego ogniska Gd+ w okresie ostatnich 12 mies.) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.”
Zamiana leków	<p>Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach I linii leczenia RRMS dopuszcza się możliwość zamiany leków interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab na inny lek z tej grupy w przypadku:

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia objawów niepożądanych; ○ w przypadku wystąpienia ≥ 1 rzutu choroby w poprzednich 12 mies. niezależnie od zmian w MRI; ○ w przypadku wystąpienia ≥ 1 nowego ogniska Gd+ lub ≥ 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu); ○ jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. ● w ramach I linii leczenia RRMS dopuszcza się możliwość zamiany leku na kładrybinę w przypadku wystąpienia ≥ 2 rzutów w poprzednich 12 mies. niezależnie od zmian w MRI ● w ramach I linii leczenia RRMS dopuszcza się możliwość zamiany leku z kładrybiny na inny lek z I linii leczenia w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia objawów niepożądanych; ○ w przypadku wystąpienia ≥ 1 rzutów w poprzednich 12 mies. niezależnie od zmian w MRI; ○ w przypadku wystąpienia ≥ 1 nowego ogniska Gd+ lub ≥ 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu); ○ jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. ● w ramach II linii leczenia RRMS dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kładrybina na inny lek z tej grupy w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego ○ w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii. ● u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach II linii leczenia dopuszcza się zmianę leczenia na okrelizumab lub fingolimod lub alemtuzumab lub kładrybinę w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego; ○ w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii. ● pacjentom leczonym okrelizumabem w ramach II linii leczenia lub kładrybiną w ramach II linii leczenia lub w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu, poniesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. ● w przypadku leczenia okrelizumabem w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub kładrybinę. ● w przypadku leczenia kładrybiną w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub okrelizumab.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> ● pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych; ● spełnienie kryteriów braku skuteczności leczenia lub wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego; ● w przypadku RRMS: przejście w postać wtórnie postępującą przy czym możliwa jest kontynuacja leczenia w programie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem lub interferonem beta 1b lub stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 7,0 (w trakcie remisji); ● w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych.
Określenie czasu leczenia w programie	<ul style="list-style-type: none"> ● po 12 mies. trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia: u chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy. ● łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby zależy od decyzji lekarza. ● w przypadku RRMS brak skuteczności leczenia lekami I linii leczenia (interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub poniesimodem lub ofatumumabem lub okrelizumabem lub kładrybiną) uzasadniający zmianę leczenia na leki stosowane w II linii definiowany jest jako wystąpienie ≥ 1 rzutu choroby w poprzednich 12 mies. oraz ≥ 1 nowego ogniska Gd+ lub ≥ 2 nowych ognisk w sekwencji T2. ● za brak skuteczności leczenia lekami II linii leczenia (fingolimodem lub natalizumabem i.v. lub natalizumabem s.c. lub alemtuzumabem lub okrelizumabem (RRMS), lub kładrybiną) uzasadniająca zmianę bądź zakończenie leczenia, przyjmuje się przejście w postać wtórnie postępującą SM albo wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: 1) liczba i ciężkość rzutów: a) ≥ 2 umiarkowane rzuty wymagające leczenia sterydami b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 mies. leczenia; 2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez ≥ 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; 3) zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z: a) ≥ 1 nowa zmiana Gd+, b) ≥ 2 nowe zmiany w sekwencji T2. ● za brak skuteczności leczenia okrelizumabem (w przypadku PPMS) przyjmuje się wystąpienie jednego z: 1) pogorszenie w skali EDSS o ≥ 2 pkt w ciągu 12 mies.; 2) EDSS powyżej 8,0.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania okrelizumabu w terapii MS. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych zagranicznych agencji HTA dla okrelizumabu w postaci podskórnej, co może być spowodowane niedawną datą rejestracji okrelizumabu w postaci podskórnej w EMA (20 czerwca 2024 roku).

Natomiast okrelizumab w postaci dożylniej, zarejestrowanej w 2018 roku, otrzymał **pozytywną rekomendację** wszystkich analizowanych agencji HTA zarówno dla populacji pacjentów z RRMS, jak i PPMS (z wyjątkiem rekomendacji PBAC dla populacji pacjentów z PPMS) [143, 144]. Odnalezione rekomendacje, z wyjątkiem wydanej przez australijską PBAC, odnoszą się do dorosłych z aktywną chorobą zdefiniowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Populację w dokumencie PBAC stanowią dorośli z RRMS, którzy doświadczyli ≥ 2 udokumentowanych ataków dysfunkcji neurologicznej uznanych za związane z MS w ciągu ostatnich 2 lat [145]. Rekomendacje NICE i SMC dotyczące populacji pacjentów z RRMS są natomiast ograniczone są do chorych, u których alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni [140, 146]. Kanadyjska CADTH wydała pozytywną rekomendację pod warunkiem zagwarantowania pacjentowi opieki specjalisty z doświadczeniem w obszarze MS oraz redukcji ceny leku [147, 148] (Tabela 14).

Tabela 14.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania okrelizumabu w populacji docelowej

Lek	Okrelizumab SC	Okrelizumab IV
AOTMiT	brak oceny	pozytywna rekomendacja (RRMS i PPMS) [149–151]
NICE	Okrelizumab w postaci podskórnej w leczeniu PPMS lub RRMS był tematem proponowanym do oceny NICE, który nie został zakwalifikowany do sformułowania wskazań dla ocenianej technologii lekowej ze względu na zmianę postaci podania leku, która nie wpływa w sposób znaczący na efektywność kliniczną i kosztową leku [152].	pozytywna rekomendacja (RRMS i PPMS) [140, 142]
SMC	brak oceny	pozytywna rekomendacja (RRMS i PPMS) [146, 153]
CADTH	brak oceny	pozytywna rekomendacja (RRMS i PPMS) [147, 148]
PBAC	brak oceny	pozytywna rekomendacja dla RRMS [145] i negatywna rekomendacja dla PPMS [143, 144]
IQWiG	brak oceny	istnienie dodatkowej korzyści (RRMS i PPMS) [154]
HAS	brak oceny	pozytywna rekomendacja (RRMS i PPMS) [155, 156]

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Programy lekowe

Na podstawie danych zawartych w sprawozdaniach z działalności NFZ określono, że w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego” (ICD-10, G35) w 2023 roku najwięcej pacjentów stosowało fumaran dimetylu, ofatumumab i teryflunomid. Nieznacznie mniej chorych otrzymało okrelizumab, interferon beta 1b i octan glatirameru. Okrelizumab w postaci dożylniej w 2023 roku otrzymywało 2 000 chorych (Tabela 15, Tabela 16) [157, 158].

Tabela 15.
Liczba pacjentów z MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [157, 158]

Substancja	Liczba pacjentów przyjmujących leki w programie B.29					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
OKR (IV) ^a	0	0	0	0	459	2 000
ATZ (IV)	44	51	18	1	2	10
CLD (PO)	0	0	0	0	80	343
DMF (PO)	4 429	5 939	6 889	8 189	9 370	9 235
FIN (PO)	0	0	0	0	468	662
GA (SC)	2 346	2 237	2 138	2 098	2 031	1 842
IFNB-1a (SC)	1 766	1 551	1 377	1 292	1 219	1 094
IFNB-1a (IM)	1 196	1 114	1 059	981	869	692
IFNB-1b (SC)	3 380	3 013	2 689	2 510	2 218	1 928
NAT (IV)	0	0	0	0	684	792
OFA (SC)	0	0	0	0	156	3 232
OZA (PO)	0	0	0	0	46	897
Peg-IFNB-1a (SC, IM)	416	417	385	403	432	416
PON (PO)	0	0	0	0	1	299
SIPO (PO)	0	0	0	0	30	769
TERI (PO)	613	1 138	1 456	1 846	2 238	2 180

a) OKR IV finansowany był w Polsce od listopada 2019 roku w ramach programu lekowego (PrL) B.46 w leczeniu MS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci MS lub PPMS. Programy B.29 i B.46 zostały scalone. Następnie, od listopada 2022 roku OKR IV finansowany był w ramach PrL B.29 w II linii leczenia chorych z RRMS oraz w terapii pacjentów z PPMS, od maja 2023 roku OKR IV otrzymał refundację także w I linii leczenia chorych z RRMS.

IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); PO – podanie doustne (łac. *per os*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); ATZ – alemtuzumab; CLD – kładrybina; DMF – fumaran dimetylu; FIN – fingolimod; GA – octan glatirameru; IFNB – interferon beta; NAT – natalizumab; OFA – ofatumumab; OKR – okrelizumab; OZA – ozanimod; Peg-IFN – pegylowany interferon; PON – ponesimod; SIPO – siponimod; TERI – teryflunomid.

Tabela 16.
Liczba pacjentów z MS leczonych w ramach programu lekowego B.46 [157, 158]

Substancja	Liczba pacjentów przyjmujących leki w programie B.46				
	2018	2019	2020	2021	2022
OKR (IV)^a	0	32	403	789	1 215
ATZ (IV)	0	0	0	10	10
CLD (PO)	0	9	92	216	248
FIN (PO)	796	869	821	782	741
NAT (IV)	448	553	631	692	728

Program istniał do roku 2022, następnie został scalony z programem B.29.

a) OKR IV finansowany był w Polsce od listopada 2019 roku w ramach programu lekowego (PrL) B.46 w leczeniu MS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci MS lub PPMS. Programy B.29 i B.46 zostały scalone. Następnie, od listopada 2022 roku OKR IV finansowany był w ramach PrL B.29 w II linii leczenia chorych z RRMS oraz w terapii pacjentów z PPMS, od maja 2023 roku OKR IV otrzymał refundację także w I linii leczenia chorych z RRMS.

IM – podanie domięśniowe (ang. *intramuscular*); PO – podanie doustne (łac. *per os*); SC – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*);

ATZ – alemtuzumab; **CLD** – kladrybina; **FIN** – fingolimod; **NAT** – natalizumab; **OKR** – okrelizumab;

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), leczeni w ramach I i II linii oraz dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (PPMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozlane (ICD-10: G35)” [1].

6.2. Interwencja

- Okrelizumab w iniekcji podskórnej (SC).

6.3. Komparator

- Okrelizumab w infuzji dożylniej (IV).

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (okrelizumab stosowany dożylnie) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zatem komparatorem dla ocenianej interwencji w postaci podskórnej jest refundowany i stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej okrelizumab w postaci dożylniej, który będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię medyczną.

6.4. Punkty końcowe

- Parametry farmakokinetyczne;
- Rzuty choroby;
- Poziom niesprawności;
- Zmiany w obrazie MRI;

- Bezpieczeństwo terapii.

6.5. Metodyka włączanych badań

- Badania kliniczne z randomizacją oraz ich przedłużenia,
- badania obserwacyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Okrelizumab

7.1.1. Okrelizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Grupa selektywnych leków immunosupresyjnych (kod ATC: L04AA36) [159].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie został w pełni wyjaśniony, zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP, ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione [159].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. Każda fiolka zawiera 920 mg okrelizumabu w 23 ml (40 mg/ml) [159].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozlanego (RMS, ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej [159].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych. Pierwsze podanie powinno odbyć się w warunkach obserwacji klinicznej z odpowiednim wsparciem medycznym umożliwiającym postępowanie z ciężkimi reakcjami, takimi jak ciężkie reakcje związane ze wstrzyknięciem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne [159].

Krótko przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego Ocrevus® konieczne jest zastosowanie następujących dwóch rodzajów premedykacji, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji na wstrzyknięcie (IR, ang. *injection reaction*):

- deksametazon w dawce 20 mg doustnie (lub odpowiednik deksametazonu),
- lek przeciwhistaminowy doustnie (np. desloratadyna lub jej odpowiednik),

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) krótko przed każdym podaniem leku [159].

Zalecana dawka produktu leczniczego Ocrevus® SC to 920 mg podawana co 6 miesięcy. Nie ma konieczności dzielenia dawki początkowej lub kolejnych dawek na oddzielne podania. Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy [159].

Dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego Ocrevus® [159].

Produkt leczniczy Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien zawsze być podawany jako wstrzyknięcie podskórne przez osobę z fachowego personelu medycznego. Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu i upewnić się, że pacjentowi jest podawany lek w odpowiedniej postaci (dożylny lub podskórny) i odpowiednią drogą podania, zgodnie z zaleceniem lekarza. Pacjenci mogą rozpocząć leczenie okrelizumabem w postaci dożylny lub podskórny, a pacjenci obecnie otrzymujący okrelizumab w postaci dożylny mogą kontynuować leczenie dożylny postacią okrelizumabu lub zmienić leczenie na Ocrevus 920 mg roztwór do wstrzykiwań. Dawkę 920 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch w ciągu około 10 minut. Zaleca się użycie zestawu do infuzji podskórny (np. z igłą typu motylek). Nie należy podawać

pacjentowi objętości rezydualnej pozostającej w zestawie do infuzji podskórnej. Miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się na brzuchu, z wyjątkiem obszaru w promieniu 5 cm od pępka. Wstrzyknięć nigdy nie należy podawać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasinaczona, tkliwa lub stwardniała bądź w miejsca ze znamionami lub bliznami. Produkt leczniczy Ocrevus roztwór do wstrzykiwań powinien być zawsze podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego. W przypadku pierwszej dawki zaleca się monitorowanie pacjenta po wstrzyknięciu z dostępem do odpowiedniego wsparcia medycznego w celu leczenia ciężkich reakcji, takich jak IR, przez co najmniej jedną godzinę po wstrzyknięciu. W przypadku kolejnych dawek, potrzeba monitorowania po wstrzyknięciu zależy od decyzji lekarza prowadzącego [159].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, trwające aktualnie, czynne zakażenie, pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności lub znane, aktywne nowotwory złośliwe [159].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem okrelizumabu [159].

Tabela 17.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych okrelizumabem [159]

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

a) Obserwowane tylko w zbiorczej puli danych dotyczących okrelizumabu w postaci dożylniej.

b) Obserwowane w badaniu spoza puli danych dotyczących okrelizumabu w postaci dożylniej (związane z podaniem podskórnym).

c) Obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Ocrevus® 920 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań (podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) otrzymał w dniu 20 czerwca 2024 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [159].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku produkt leczniczy Ocrevus® w postaci roztworu do wstrzykiwań nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [1].

7.1.2. Okrelizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA:

Grupa selektywnych leków immunosupresyjnych (kod ATC: L04AA36) [159].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie został w pełni wyjaśniony, zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygenu CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP, ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione [159].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego. Każda fiolka zawiera 300 mg okrelizumabu w 10 ml w stężeniu 30 mg/ml. Końcowe stężenie leku po rozcieńczeniu wynosi około 1,2 mg/ml [159].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS, ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej [159].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg. Kolejne dawki produktu leczniczego Ocrevus® to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnej z wcześniejszych infuzji produktu leczniczego Ocrevus®, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinnym) wlewie. Pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Ocrevus® należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy [159].

Leczenie produktem leczniczym Ocrevus® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem [159].

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

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

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu [159].

Dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne jest w charakterystyce produktu leczniczego Ocrevus® [159].

Po rozcieńczeniu, leczenie jest podawane we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa [159].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, trwające aktualnie, czynne zakażenie, pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności lub znane, aktywne nowotwory złośliwe [159].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem okrelizumabu [159].

Tabela 18.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych okrelizumabem [159]

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

a) m.in. świąd, wysypka, pokrzywka, rumień, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, gorączka, zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, duszność, obrzęk gardła lub krtani, nudności, częstoskurcz (szczegółowy opis dostępny w ChPL [159]).

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Ocrevus® w postaci do podania dożylnego (podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) otrzymał w dniu 8 stycznia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [159].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 roku produkt leczniczy Ocrevus® w postaci do podania dożylnego jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [1].

Bibliografia

1. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (18.6.2024).
2. Weber MS. The Patient Impact of 10 Years of Ocrelizumab Treatment in Multiple Sclerosis: Long-Term Data From the Phase III OPERA and ORATORIO Studies. P302. Weber MS, Kappos L, Hauser SL, Nicholas JA, Schneble HM, Wang Q, Giovannoni G, Filippi M. 11 October, 2023. MSMilan 2023 (ECTRIMS-ECTRIMS). Dostęp: <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/neurology/ectrims-2023/ECTRIMS-2023-poster-weber-the-patient-impact-of-10-years-of-ocrelizumab.pdf>.
3. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G35> (21.3.2024).
4. WHO. (2024) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#799053936> (21.3.2024).
5. Kalinowska-Łyszczarz A. (2011) Wybrane czynniki neurotroficzne w odniesieniu do sprawności funkcji poznawczych oraz parametrów morfometrycznych mózgowia u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Dostęp: <https://www.wbc.poznan.pl/Content/197683/download/>.
6. Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
7. Multiple Sclerosis Society of Canada. Nowozdiagnozowani na stwardnienie rozsiane - Fakty. Dostęp: https://dane.ptsr.org.pl/images/uploaded/menu2/347/attch/Nowozdiagnozowani-Fakty_SM.pdf.
8. MS Australia. Types of MS. Dostęp: <https://www.msaustralia.org.au/about-ms/types-ms> (6.11.2020).
9. Sicotte N. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozlanym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po dyplomie* Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/536/original/35-43.pdf?1477056527>.
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, i in. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83(3):278–286.
11. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition. Dostęp: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms> (22.3.2024).
12. The Multiple Sclerosis International Federation. (2020) Atlas of MS, 3rd Edition. Dostęp: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf> (22.3.2024).
13. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. (2019) Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(11):1193–1200.
14. NFZ. (2021) NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane> (22.3.2024).
15. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kładrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_B IP.pdf.
16. Broła W, Sobolewski P, Żak M, Flaga S, Fudala M, Siutka D, Kapica K, Choraży M, Kułakowska A, Perenc A, Bartosik-Psujek H, Psujek M, Głabiński A, Pawełczyk M, Gacek S, i in. (2019) Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33:33–38.
17. European Multiple Sclerosis Platform. MS Barometr. Dostęp: <https://msbarometer.eu/2020/country/Poland> (22.3.2024).
18. MZ. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> (22.3.2024).
19. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 51(1):82–85.
20. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualności Neurologiczne* Dostęp:

<http://neurologia.com.pl/index.php/wydawnictwa/2015-vol-15-no-2/polski-rejestr-chorych-na-stwardnienie-rozsiane-stan-obecny-perspektywy-i-problemy?aid=812>.

21. Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* VM/OJS/J/65960.
22. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35) nr OT.4231.20.2021. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021_Ocrevus_RRSM_2021.06.02_BIP.pdf (22.3.2024).
23. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (22.3.2024).
24. Kazibutowska Z. (2008) Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozlanym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(A):45–46.
25. Maciejowski M. (2015) Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 w terapii postaci rzutowej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozlanego – wyniki badań klinicznych III fazy. Aktualności Neurologiczne Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjj4y6v8DsAhUylosKHRQ7ACcQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fpsjd.icm.edu.pl%2Fpsjd%2Felement%2Fbwmeta1.element.psjd-e99bb167-9acf-402b-b805-2c98ee5feb6f%2Fc%2F150-154_Neurologia_3_2015_Maciejowski_Okrelizumab.pdf&usg=AOvVaw0CJwvjidj7dn_RwP5FDE62.
26. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. (2013) Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 6(3):161–173.
27. Nylander A, Hafler DA. (2012) Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 122(4):1180–1188.
28. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
29. Bartosik-Psujek, Halina H. (2014) Current model of immunopathogenesis of multiple sclerosis – new therapeutic options. *Aktual Neurol* 14(2):117–123.
30. Amey C. (2016) B Cell Targeted Therapy in Multiple Sclerosis – New Possibilities. *European Neurological Review*, 2016;11(Suppl.1):5–9.
31. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. (2015) Risk Factors Associated with the Onset of Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2015:.
32. Hollenbach JA, Oksenberg JR. (2015) The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 64:13–25.
33. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov AV, Favorova OO. (2015) A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum Genet* 134(11–12):1143–1162.
34. Sutherland JM. (1956) Observations on the prevalence of multiple sclerosis in Northern Scotland. *Brain* 79(4):635–654.
35. Miller JR. Stwardnienie rozlane *Neurologia Merritta. Rowland LP., Kwieciński H., Kamińska AM.* Wrocław 2004.
36. Pratt RTC, Compston ND, McALPINE D. (1951) Iar incidence of disseminated sclerosis and its significance. *Brain* 74(2):191–232.
37. Kozubski W, Liberski PP. Stwardnienie rozlane *Choroby układu nerwowego. Kozubski W., Liberski P.P.* Warszawa 2004.
38. Hyllested K. (1956) Disseminated sclerosis in Denmark: prevalence and geographical distribution. Copenhagen: J Jørgensen.
39. Mackay RP. (1950) The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Annals of Internal Medicine* 33(2):298–320.
40. Mackay RP, Myrianthopoulos NC. (1958) Multiple Sclerosis in Twins and Their Relatives: Preliminary Report on a Genetic and Clinical Study. *AMA Arch Neuropsych* 80(6):667–674.
41. Polvan N. (1958) Familial incidence of multiple sclerosis. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb* 15(1–4):224–228.
42. Müller R. (1953) Genetic aspects of multiple sclerosis. *AMA Arch Neuropsych* 70(6):733–740.
43. Millar JH, Allison RS. (1954) Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 23(Suppl. 2):29–92.
44. Selmaj K. (2005) Stwardnienie rozlane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):99–105.
45. Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.
46. Goodin DS. (2014) The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 122:231–266.

47. Wender M. Choroby demielinizacyjne *Podstawy kliniczne neurologii dla studentów medycyny*, Mazur R., Kozubski W., Prusiński A. (Red.) Warszawa 1998.
48. O'Gorman C, Lucas R, Taylor B. (2012) Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis: A Review with a Focus on Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 13(9):11718–11752.
49. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. (2013) Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One* 8(4):e61110.
50. Nicolò C, Di Sante G, Migliara G, Valentini MG, Piermattei A, Delogu G, Ria F. (2011) Intracellular bacteria can cause EAE in SJL mice or modify self-specific T cell repertoire. *Journal of the Neurological Sciences* 311(1):103–106.
51. Frykholm B. (2009) On the question of infectious aetiologies for multiple sclerosis, schizophrenia and the chronic fatigue syndrome and their treatment with antibiotics. *Medical Hypotheses* 72(6):736–739.
52. Beagley KW, Huston WM, Hansbro PM, Timms P. (2009) Chlamydial infection of immune cells: altered function and implications for disease. *Crit Rev Immunol* 29(4):275–305.
53. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. (2011) Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 6(1):.
54. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. (2015) Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 14(3):263–273.
55. Bartosik-Psujek H. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozсіяnym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 8(2):76–83.
56. Siger M. (2006) Diagnostyka stwardnienia rozсіяnego metodą rezonansu magnetycznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2(1):48–56.
57. Polskie Towzystwo Stwardnienia Rozсіяnego. Kryteria diagnostyczne. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/kryteria_diagnostyczne,338.asp (19.10.2020).
58. 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.
59. 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. *The Lancet Neurology* 17(2):162–173.
60. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. (2013) Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(10):1100–1106.
61. Garczyński W. (2016) Obraz kliniczny chorych na stwardnienie rozсіяne w kontekście rehabilitacji opartej na objawach. Horyzonty współczesnej fizjoterapii Dostęp: <https://www.wseit.edu.pl/images/upload/monografie/2016/Obraz%20kliniczny%20chorych%20na%20stwardnienie%20rozсіяne%20w%20kontek%5c%9bcie%20rehabilitacji%20opartej%20na%20objawach.pdf>.
62. John Hopkins Medicine. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/multiple-sclerosis-ms/relapsing-remitting-multiple-sclerosis> (27.5.2024).
63. Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
64. Biogen. (2019) Stwardnienie rozсіяne. Jak szybko rozpocząć leczenie. Dostęp: <http://sm24.pl/upload/2019/11/2019-11-18-broszura-sm-kolejki.pdf>.
65. Runmarker B, Andersen O. (1993) Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116 (Pt 1):117–134.
66. Kremenutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. (2006) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 129(Pt 3):584–594.
67. Bonek R, Maciejek Z. (2009) Naturalny przebieg stwardnienia rozсіяnego. Aktualności Neurologiczne Dostęp: <http://neurologia.com.pl/index.php/wydawnictwa/2009-vol-9-no-2/naturalny-przebieg-stwardnienia-rozсіяnego?aid=706>.
68. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1):133–146.
69. Vukusic S, Confavreux C. (2003) Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 206(2):135–137.
70. Olek M, Howard J. (2024) Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=Clinical%20presentation%2C%20course%2C%20and%20prognosis%20of%20multiple%20scl>

erosis%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (31.5.2024).

71. Wczesne objawy stwardnienia rozlanego | Neurologia Praktyczna. Dostęp: <https://neurologia-praktyczna.pl/a2308/Wczesne-objawy-stwardnienia-rozlanego.html/> (6.11.2020).
72. Raghavan K, Healy BC, Carruthers RL, Chitnis T. (2015) Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult Scler* 21(2):180–188.
73. Renoux C. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozlanego: odległe czynniki prognostyczne. Neurologia po dyplomie Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/553/original/26-35.pdf?1477043146>.
74. Maciejek Z. (2013) Stwardnienie rozlane - Objawy kliniczne i przebieg choroby. Stwardnienie rozlane. Lublin.
75. Cree B a. C, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines JL, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg JR, Hauser SL. (2004) Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 63(11):2039–2045.
76. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. (2009) Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 73(20):1616–1623.
77. Amato MP, Ponziani G. (2000) A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 21(4 Suppl 2):S831-838.
78. Stwardnienie rozlane - pierwsze objawy, badania i rokowania. Dostęp: <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-neurologiczne,stwardnienie-rozlane---pierwsze-objawy--badania-i-rokowania,artykul,1696246.html> (19.10.2020).
79. Mowry EM. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozlanego: wczesne czynniki prognostyczne. Neurologia po dyplomie Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/552/original/17-25.pdf?1477055648>.
80. Bartosik-Psujek H. (2009) Aktualne zasady terapii stwardnienia rozlanego. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):126–131.
81. Selmaj K. (2005) Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):118–123.
82. PTN. (2023) Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego — najnowsze rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozlanego i Neuroimmunologii PTN. Dostęp: <https://neuroedu.pl/artykul/leczenie-modyfikujace-przebieg-stwardnienia-rozlanego-najnowsze-rekomendacje-sekcji> (3.4.2024).
83. EMA. ChPL Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pl.pdf.
84. EMA. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf.
85. ChPL Tecfidera (fumarany dimetylu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf.
86. EMA. ChPL Betaferon (interferon beta-1b). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf.
87. EMA. ChPL Mavenclad (kladrybina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf.
88. EMA. ChPL Tysabri (natalizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf.
89. ChPL Remurel (glatirameru octan). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36741/characteristic>.
90. EMA. ChPL Kesimpta (ofatumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf.
91. EMA. ChPL Ocrevus (okrelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf.
92. EMA. ChPL Zeposia (ozanimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf.
93. EMA. ChPL Ponvory (ponesimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf.
94. ChPL Aubagio (teryflunomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf.
95. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego. Leczenie immunosupresyjne. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/leczenie_immunosupresyjne,381.asp (20.10.2020).
96. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozlanego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.

97. Newsome S, Krzystanek E, Selmaj K, Figueiredo C, Wolf C, Schneble H-M, Bortolami O, Kletzl H, Bursic L, Zecevic D, Centonze D. (2023) Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Phase III OCARINA II Study. *Multiple Sclerosis Journal* 29(3):1060–1061.
98. (2024) Materiał prasowy Nowa jakość życia dla pacjentów z SM. Kolejny krok milowy w leczeniu stwardnienia rozsianego w Polsce. Dostęp: <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/nowa-jakosc-zycia-dla-pacjentow-z-sm-kolejny-krok-milowy-w-leczeniu-stwardnienia-rozsianego-w-polsce/> (25.3.2024).
99. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Nowy sposób podania leku. Natalizumab. Dostęp: <https://w.ptsr.org.pl/wpis/1555,proste-podanie-wiele-korzysci> (18.4.2024).
100. GUS. (2023) Zdrowie i ochrona zdrowia w 2022 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2022-roku,1,13.html> (17.5.2024).
101. ChPL Copaxone 40 mcg (octan glatirameru). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33337-c>.
102. EMA. ChPL Plegridy (peginterferon-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf.
103. ChPL Rebif (interferon beta-1a). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pl.pdf.
104. EMA. (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
105. (2020) Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dostęp: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> (19.10.2020).
106. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452.
107. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Dostęp: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS> (19.10.2020).
108. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. (2012) Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 11(5):467–476.
109. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. (2014) Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:58.
110. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. (2017) Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 31(3):217–236.
111. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, Arnold DL, Wang Q, Bernasconi C, Model F, Koendgen H, Manfrini M, Belachew S, Hauser SL. (2020) Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 77(9):1132.
112. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. (1995) A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 4(3):187–206.
113. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. (1997) Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 50(5):557–569.
114. Krupp LB. (2003) Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 17(4):225–234.
115. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, Chang C, Lloyd S, Mo F, Stewart J, Stefanoski D. (1996) Validation of the Functional Assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47(1):129–139.
116. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. (2004) The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 56(2):157–170.
117. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46(10):1121–1123.
118. Ministerstwo Zdrowia. (2013) Good Clinical Practice - Słownik. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/1rozdzialgcp_20130419.pdf (17.8.2017).
119. (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.
120. Olek M, Mowry E. (2024) Overview of disease-modifying therapies for multiple sclerosis; Clinical use of monoclonal antibody disease-modifying therapies for multiple sclerosis; Treatment of primary progressive multiple sclerosis in adults. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis?search=Overview%20of%20disease->

- modifying%20therapies%20for%20multiple%20sclerosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (3.6.2024).
121. NHS England. (2023) Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapies. Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/publication/treatment-algorithm-for-multiple-sclerosis-disease-modifying-therapies/> (3.4.2024).
 122. NICE. (2022) Multiple sclerosis in adults: management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220> (4.4.2024).
 123. 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* 14:175628642110396.
 124. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, Lebrun-Frenay C, de Seze J. (2021) How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 53:103076.
 125. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, Montalban X, Morrow SA, Oh J, Rotstein D, Yeh EA. (2020) Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can. J. Neurol. Sci.* 47(4):437–455.
 126. MSC. (2019) The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A consensus paper by the multiple sclerosis coalition. Dostęp: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/DMT_Consensus_MS_Coalition.pdf (4.4.2024).
 127. Rae-Grant A. (2018) Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90(17):777–788.
 128. Montalban X, Gold R, Thompson AJ. (2018)ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Dostęp: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/CME_article_February_2018.pdf.
 129. Kappos L, Traboulsee A, Li DKB, Bar-Or A, Barkhof F, Montalban X, Leppert D, Baldinotti A, Schneble H-M, Koendgen H, Sauter A, Wang Q, Hauser SL. (2024) Ocrelizumab exposure in relapsing–remitting multiple sclerosis: 10-year analysis of the phase 2 randomized clinical trial and its extension. *J Neurol* 271(2):642–657.
 130. NICE. (2020) Technology appraisal guidance Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624> (4.4.2024).
 131. NICE. (2018) Technology appraisal guidance Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527> (4.4.2024).
 132. NICE. (2022) Technology appraisal guidance Diroximel fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta794> (4.4.2024).
 133. NICE. (2014) Technology appraisal guidance Dimethyl fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320> (4.4.2024).
 134. NICE. (2014) Technology appraisal guidance Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303> (4.4.2024).
 135. NICE. (2022) Technology appraisal guidance Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta767> (4.4.2024).
 136. NICE. (2021) Technology appraisal guidance Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699> (4.4.2024).
 137. NICE. (2020) Technology appraisal guidance Alemtuzumab for treating highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312> (4.4.2024).
 138. NICE. (2019) Technology appraisal guidance Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616> (4.4.2024).
 139. NICE. (2007) Technology appraisal guidance Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127> (4.4.2024).
 140. NICE. (2018) Technology appraisal guidance Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533> (4.4.2024).
 141. NICE. (2012) Technology appraisal guidance Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254> (4.4.2024).
 142. NICE. (2019) Technology appraisal guidance Ocrelizumab for treating primary progressive multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta585> (4.4.2024).
 143. PBAC. (2020) Rekomendacja PBAC ocrelizumab, solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL for treatment of adult patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) diagnosed in the previous 5 years and with active inflammatory disease in the previous 12 months. Dostęp:

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ocrelizumab-psd-july-2020.pdf> (17.6.2024).
144. PBAC. (2017) Rekomendacja PBAC ocrelizumab, solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL for treatment of primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ocrelizumab-psd-november-2017.pdf> (17.6.2024).
145. PBAC. (2017) Rekomendacja PBAC ocrelizumab, solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 10 mL. Adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf> (17.6.2024).
146. SMC. (2018) Rekomendacja SMC ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®) Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) in adults with active disease defined by clinical or imaging features who are contra-indicated or otherwise unsuitable for alemtuzumab. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf> (17.6.2024).
147. CADTH. (2017) Rekomendacja CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Ocrelizumab. Treatment of adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with active disease defined by clinical and imaging features. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf (17.6.2024).
148. CADTH. (2018) Rekomendacja CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Ocrelizumab. Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf (17.6.2024).
149. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/REK/RP_96_2018_Ocrevus.pdf (17.6.2024).
150. AOTMiT. (2019) Rekomendacja nr 1/2019 z dnia 9 stycznia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/REK/RP_1_2019_Ocrevus.pdf (17.6.2024).
151. AOTMiT. (2021) Rekomendacja nr 74/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/REK/2021_06_18_BP_Rekomendacja_74-2021_Ocrevus_SM_BIP_REOPTR.pdf (17.6.2024).
152. NICE. Topic selection Subcutaneous ocrelizumab for treating primary progressive or relapsing multiple sclerosis TS ID 11895. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11395> (4.4.2024).
153. SMC. (2019) Rekomendacja SMC ocrelizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Ocrevus®) for the treatment of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis (PPMS). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4978/ocrelizumab-ocrevus-final-december-2019-for-website.pdf> (17.6.2024).
154. G-BA. (2018) Rekomendacja IQWiG G-BA Medicinal Products Directive/Annex XII: Ocrelizumab Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ocrelizumab. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9374/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_ZD.pdf (17.6.2024).
155. HAS. (2018) Rekomendacja HAS OCREVUS (relapsing MS). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16878_OCREVUS_PICins_SEP-R_avis2_CT16878_def.pdf (17.6.2024).
156. HAS. (2018) Rekomendacja HAS OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppressant (initially progressive MS). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf (17.6.2024).
157. (2024) IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
158. NFZ. Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> (16.5.2024).
159. EMA. ChPL Ocrevus (okrelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf (26.6.2024).

Spis rysunków, tabel i wykresów

Rysunek 1.	Przebieg choroby w zależności od postaci MS (opracowanie własne na podstawie msaustralia.org.au) [8].....	10
Rysunek 2.	Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby (opracowanie własne na podstawie Lublin 2014 [10])	12
Rysunek 3.	Etiopatogeneza MS. Opracowanie własne na podstawie [30]	16
Rysunek 4.	Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [72].....	24
Rysunek 5.	Substancje czynne stosowane w leczeniu pacjentów z RRMS oraz PPMS w kolejności wprowadzenia na rynek europejski.....	29
Rysunek 6.	Dawkowanie i sposób podania substancji czynnych dostępnych w podskórnej formie podania w leczeniu MS	32
Rysunek 7.	Schematy obrazujące różnice w sposobie definiowania składowych RAW i PIRA ocenianych w ramach CDA [111].....	35
Rysunek 8.	Postępowanie terapeutyczne w RRMS i PPMS z uwzględnieniem drogi podania.....	39
Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce.....	14
Tabela 2.	Liczba pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) w latach 2015–2018 zgodnie z danymi NFZ [15].....	14
Tabela 3.	Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS	18
Tabela 4.	Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [55].....	20
Tabela 5.	Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów rozpoznania MS wg McDonald [59].....	21
Tabela 6.	Czynniki prognostyczne w MS [74].....	26
Tabela 7.	Substancje czynne stosowane w leczeniu RRMS i PPMS w Polsce.....	27
Tabela 8.	Porównanie podskórnej i dożylniej formy podania okrelizumabu	31
Tabela 9.	Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS) [106]	34
Tabela 10.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS	38
Tabela 11.	Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia RRMS i PPMS.....	40
Tabela 12.	Technologie lekowe finansowane w I i II linii leczenia pacjentów z RRMS oraz w leczeniu pacjentów z PPMS w ramach programu lekowego B.29 [1]	43
Tabela 13.	Zasady leczenia okrelizumabem w ramach programu lekowego B.29 [1]	45
Tabela 14.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania okrelizumabu w populacji docelowej	47
Tabela 15.	Liczba pacjentów z MS leczonych w ramach programu lekowego B.29 [157, 158].....	48
Tabela 16.	Liczba pacjentów z MS leczonych w ramach programu lekowego B.46 [157, 158].....	49
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych okrelizumabem [159]	54
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych okrelizumabem [159]	57
Tabela 19.	Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonald [58].....	66
Wykres 1.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [23]	15
Wykres 2.	Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w Polsce wg danych ZUS [23]	15

Aneks A. Kryteria diagnostyczne

A.1. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok

Tabela 19.
Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonalda [58]

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

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