



**UBLITUKSYMAB (PRODUKT LECZNICZY BRIUMVI®)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, sierpień 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko</b> (inicjały)	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS S.L. Av. Barcelona 69, Sant Joan Despí, Barcelona, Hiszpania		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	18
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	20
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	21
2.4. DIAGNOSTYKA I MONITOROWANIE PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	24
2.5. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM.....	26
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM.....	28
2.7. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA .....	29
2.8. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	42
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	48
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM .....	56
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	57
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	62
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) 62	
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	65
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	68
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	68
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	77
7. BIBLIOGRAFIA .....	89
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	103
9. ANEKS .....	105
9.1. PORÓWNANIE KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH McDONALDA Z 2010 I 2017 ROKU.....	105
9.2. LECZENIE RZUTÓW I LECZENIE OBJAWOWE STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	108
9.3. MONITOROWANIE PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO - DODATKOWE INFORMACJE.....	110
9.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BRIUMVI® (UBLITUKSYMAB).....	113
9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA UBLITUKSYMABU.....	118
9.6. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	146

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

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

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [103]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. ooz. 2561, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 28 ustawy lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ublituxymabu (produkt leczniczy Briumvi®, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® (ublituxymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)” Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [2].

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu gadolinem] w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia, a także subpopulacja chorych u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia<sup>1</sup>;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi stosowanie ublituxymabu (produkt leczniczy Briumvi®, 150 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [1];

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

- **głównych komparatorów - ofatumumabu i okrelizumabu;**
- **komparatorów dodatkowych: fumaranu dimetylu, teryflunomidu, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny;**

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia związanej ze zdrowiem i profilu bezpieczeństwa.

### KLUCZOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

**Stwardnienie rozsiane** (SM, łac. *sclerosis multiplex*, ang. *multiple sclerosis*) to przewlekła, nieuleczalna, narządowo swoista choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która rozpoczyna się pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. *clinically isolated syndrome*; CIS) i objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Uważa się, że **limfocyty B** obecne w obszarach demielinizacji i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM **przyczyniają się do patogenezy choroby na kilka różnych sposobów**: wydzielają cytokiny, aby modulować środowisko zapalne, prezentują antygeny do aktywacji limfocytów T, a po osiągnięciu dojrzałości produkują przeciwciała, które mogą przyczyniać się do niszczenia osłonki mielinowej [21], [22], [23], [24], [25], [26]. W przebiegu choroby układ odpornościowy atakuje osłonkę mielinową aksonów komórek nerwowych w OUN, co przekłada się na zakłócenie przewodzenia impulsów nerwowych. Demyelinizacja związana jest ze stanem zapalnym OUN, a dokładne objawy kliniczne, z którymi ma do czynienia pacjent ze stwardnieniem rozsianym, są uzależnione od neuroanatomicznego położenia zmian demielinizacyjnych, w związku z czym choroba ta charakteryzuje się dużą zmiennością [6], [7], [8], [9].

<sup>1</sup> w przypadku: wystąpienia objawów niepożądanych albo w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu) albo jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

Przebieg stwardnienia rozsianego może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób [6].

W zależności od naturalnego przebiegu wyróżnia się trzy podstawowe postaci stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjną** (zwaną również nawracająco-ustępującą; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; **RRMS**);
- **wtórnie postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; **SPMS**);
- **pierwotnie postępującą** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; **PPMS**).

Wcześniejsza klasyfikacja uwzględniająca również postać **postępująco-nawracającą** (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS) została usunięta - pacjenci, którzy należeli do tej kategorii, są obecnie uważani za chorych z PPMS [13].

**Terminem postaci rzutowych SM (czyli RMS) najczęściej określa się RRMS oraz wczesną SPMS - o ile towarzyszą jej rzuty [14].**

Rzut choroby definiowany jest jako pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. [6].

#### ***Diagnostyka, rokowanie i jakość życia pacjentów z RRMS***

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego ustala się na podstawie objawów klinicznych z uwzględnieniem badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), a także wykluczenia innych schorzeń [6], [19].

**Najwięcej zachorowań na SM odnotowuje się między 20. a 40. rokiem życia [8], [10], [11], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [12],** zatem u osób w wieku produkcyjnym. **Co szczególnie istotne, SM stanowi główną przyczynę niepełnosprawności neurologicznej i po urazach, drugą przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [66], [67].** Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [9]. Jedną z głównych konsekwencji SM jest utrata niezależnej mobilności – szacuje się, że 10 lat po rozpoznaniu 93% osób z SM ma trudności z chodzeniem. Ponadto upośledzenie ruchowe może być również spowodowane sensorycznymi, wzrokowymi i poznawczymi objawami SM, a nie tylko objawami motorycznymi [37]. Inne źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, ale jedynie połowa może pracować [9].

Stwardnienie rozsiane w negatywny sposób wpływa na większość obszarów życia, co przyczynia się do znacznego pogorszenia jego jakości w wielu wymiarach – fizycznym, psychicznym i społecznym. Badania przeprowadzone w Europie i USA wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym uzyskują istotnie niższą jakość życia w porównaniu z populacją ogólną osób zdrowych [43]. Na ocenę jakości życia osób chorujących na SM w dużym stopniu wpływają między innymi: wiek, przebieg choroby, sprawność chorego i prowadzone leczenie. Ogólnie osoby starsze, z postępującą postacią choroby, mniej sprawne fizycznie i nielezione, znacznie gorzej oceniają swoją jakość życia niż osoby młodsze, poddawane terapii, z postacią RRMS i niższym nasileniem niepełnosprawności [42], [44].

**W związku z powyższym SM stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [12].** Chociaż choroba jest nieuleczalna, to postęp w dziedzinie farmakoterapii przyniósł przełom w zakresie zahamowania rozwoju choroby. **Wykazano, że szybkie wdrożenie skutecznego leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT) hamuje jej progresję i gwarantuje lepsze rokowanie dla chorego w kontekście utrzymania sprawności oraz zahamowania postępowania inwalidztwa [19], [41].**

#### ***Epidemiologia stwardnienia rozsianego i obciążenie chorobą***

Szacuje się, że w 2022 roku na świecie żyło 2,9 miliona osób ze stwardnieniem rozsianym, co odpowiada średniej zapadalności na poziomie 2,1 przypadków na 100 000 osób [51]. Szacuje się, że w Polsce żyje około 45 000-55 000 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co odpowiada szacunkowej chorobowości od 110 [53] do 134 chorych [19] w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców, a corocznie diagnozuje się około 2,6 tysiąca nowych przypadków choroby [19]. **Na tle innych krajów na świecie, współczynniki zapadalności i chorobowości SM w Polsce są stosunkowo wysokie [51].** Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest RRMS. W zależności od źródła, w populacji polskiej odsetek pacjentów z



postacią RRMS wynosił od 64 do 71%, z SPMS od 15 do 24,4%, z PPMS od 5 do 18%, a z PRMS 2,9% [58]-[62]. Od 2014 roku do grudnia 2021 roku łączna liczba pacjentów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) w ramach programu lekowego B.29 w Polsce wyniosła 20 669 pacjentów [64].

Należy zaznaczyć, że w latach 2022-2023 znacznie wzrosła liczba pacjentów stosujących DMT - przeciwciała anty-CD20, tj. okrelizumab i ofatumumab, a także ozanimod i ponesimod, co zapewne było spowodowane rozpoczęciem ich refundacji. Należy zaznaczyć, że na dane z lat 2019-2021 mogła znacznie wpłynąć pandemia COVID-19, i początkowo niejasne sposoby postępowania z pacjentami z SM, leczonymi DMT w kontekście wpływu tych leków na układ immunologiczny.

Stwardnienie rozsiane generuje koszty przez całe życie pacjenta, szczególnie, że dotyka najczęściej osób młodych, w wieku produkcyjnym [109]. Kosztami obciążone jest zarówno państwo poprzez finansowanie leczenia, jak również sam pacjent oraz jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych, a nierzadko również w związku z utratą pracy [91]. Zapotrzebowanie na świadczenia medyczne a tym samym koszty są zróżnicowane i zależą między innymi od przebiegu choroby, w tym występujących objawów i ich nasilenia.

Początkowo koszty dotyczą głównie diagnozowania i leczenia, natomiast w późniejszym okresie dominują koszty pośrednie, związane z opieką socjalną, rehabilitacją i utratą lub rezygnacją z pracy [91]. Im cięższa postać choroby i większa niepełnosprawność pacjenta, tym średnie całkowite roczne koszty rosną [58], [95].

**Opracowywanie, wdrażanie i ułatwianie dostępu do wysoce skutecznych terapii i poprawa organizacji opieki nad pacjentami z SM może obniżyć koszty ponoszone na leczenie i opiekę nad chorymi, poprzez zahamowanie postępu niepełnosprawności. Zgodnie z rekomendacjami z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92] chorobę tę „należy włączyć do priorytetów zdrowotnych Ministra Zdrowia – jako chorobę przede wszystkim dotyczącą osób młodych, ale przy współczesnym leczeniu dającą możliwość utrzymania sprawności i aktywności zawodowej.”**

#### ***Leczenie modyfikujące przebieg choroby i niezaspokojone potrzeby pacjentów z RRMS w Polsce***

Leczenie stwardnienia rozsianego to wieloletnie i wielokierunkowe postępowanie, którego nadrzędnymi celami są zahamowanie aktywności i progresji choroby oraz poprawa jakości życia pacjentów [6], [65]. Pomimo postępu w leczeniu w ciągu ostatnich lat, jest to nadal choroba nieuleczalna i obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Celem terapii DMT jest zatrzymanie jej postępu rozumiane jako redukcja częstości rzutów, brak progresji niepełnosprawności oraz niewystępowanie nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego [65].

Wybór metod terapii stwardnienia rozsianego, a w szczególności RRMS jest coraz większy, stąd też podczas doboru leków należy kierować się znajomością mechanizmów ich działania, profilem bezpieczeństwa, drogą podania oraz preferencjami pacjenta [6], [97].

Odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce jest program B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”, w ramach którego refundowane są poszczególne DMT. Zgodnie z założeniami programu lekowego, DMT klasyfikowane są w zależności od linii leczenia/nasilenia choroby [5], [6], [100]:

- w ramach I linii leczenia stosowane są: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina – zasadniczo leki te można zastosować u pacjentów z RRMS z aktywnością choroby definiowaną jako wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją (w uzasadnionych przypadkach tj. działań niepożądanych, suboptymalnej odpowiedzi na leczenie czy decyzji lekarza możliwa jest zmiana leczenia na inne leki z I linii).

W sytuacji wysokiej aktywności choroby, czy w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami I linii refundowane są:

- w ramach II linii leczenia: okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina; zasadniczo leki te stosowane są u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia DMT z I linii, definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2;
- u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (ang. *rapidly evolving severe multiple sclerosis*; RES): fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina - zasadniczo leki te stosowane są u pacjentów z co najmniej dwoma

rzutami wymagającymi leczenia sterydami, powodującymi niesprawność oraz z: co najmniej jedną nową zmianą GD (+) lub co najmniej dwiema nowymi zmianami w sekwencji T2.

**Pomimo dostępności kilkunastu leków modyfikujących przebieg choroby wciąż istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania terapii wysoko efektywnych do pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, które pozwolą na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego poprzez zahamowanie procesu powstawania zmian patologicznych w centralnym układzie nerwowym, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia pacjenta. Zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych jest szczególnie istotne, ponieważ przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby uwzględnia się charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń.**

#### ***Wnioskowana interwencja***

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie leku modyfikującego przebieg choroby - ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi<sup>®</sup>, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1]. Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20, który jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci. Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu, co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne [1]. **Ublituksymab celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab [83], [84]. Czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20. Ponadto po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach a jest możliwość stosowania dowolnej drogi (doustnej, dożylniej, podskórnej, domięśniowej) w celu premedykacji, co również pozytywnie wyróżnia wnioskowaną interwencję od innych przeciwciał anti-CD20 [1], [5], [84], [268], [269].**

**Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy, o akronimach ULTIMATE 1 i ULTIMATE 2 wskazują, że zastosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów (ARR) (o 59% w badaniu ULTIMATE 1 i o 49% w badaniu ULTIMATE 2);
  - większym prawdopodobieństwem braku aktywności choroby (tj. spełnienia kryteriów NEDA - ang. *No Evidence of Disease Activity*);
  - większą redukcją średniej liczby zmian GD+;
  - większą redukcją średniej liczby nowych i/lub nowo powiększających się zmian w sekwencji T2;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**
  - ryzyka potwierdzonej 3-miesięcznej i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności;
  - zmian średniej objętości mózgu [1], [85].

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania ublituksymabu były reakcje związane z infuzją oraz zakażenia [1], [85].

#### ***Komparatory dla wnioskowanej interwencji***

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i sposób finansowania DMT w Polsce, w leczeniu pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej jeden rzut kliniczny lub co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ostatnim roku, a także w subpopulacji chorych, u których konieczna jest zmiana terapii w obrębie I linii leczenia, za odpowiednie komparatory do porównania z ublituksymabem (produktem leczniczym Briumvi<sup>®</sup>) uznano:

- **jako komparatory główne: ofatumumab i okrelizumab;**

- jako komparatory dodatkowe: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, ozanimod, ponesimod, kladrybinę.

#### **Rekomendacje finansowe dla wnioskowanej interwencji**

Dotychczas (sierpień 2024 roku), spośród analizowanych światowych agencji HTA, jedynie niemiecka G-Ba [259] zakończyła ocenę i pozytywnie odniosła się do finansowania ublituksymabu w leczeniu pacjentów z RRMS. Z kolei brytyjska agencja NICE [191] aktualnie prowadzi ocenę zasadności refundacji ublituksymabu w terapii pacjentów z RMS. Żadna z pozostałych światowych agencji oceny technologii medycznych (PBAC, CADTH, SMC, AWMSG, HAS, SBU) jak również polska Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie oceniały zasadności finansowania ublituksymabu w leczeniu stwardnienia rozsianego, co wynika z faktu, że lek ten został relatywnie niedawno (tj. w 2023 roku) dopuszczony do obrotu w leczeniu rzutowych postaci SM.

**Podsumowując, stosowanie ublituksymabu w populacji pacjentów z RRMS wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z aktywnym komparatorem – teryflunomidem. Wysoka skuteczność kliniczna analizowanej interwencji polega na istotnej poprawie kluczowego punktu końcowego, tj. rocznego wskaźnika rzutów, a także surogatowych punktów końcowych, takich jak redukcja liczby zmian w MRI świadczących o aktywnym stanie zapalnym w ośrodkowym układzie nerwowym. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu w analizowanej populacji jest korzystny, przy czym należy stosować premedykację w celu zapobiegania reakcjom związanym z infuzją przed podaniem leku. W przeciwieństwie do innych przeciwciał anty-CD20 podawanych dożylnie, czas infuzji ublituksymabu jest około 3-krotnie krótszy, po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach a premedykację można stosować z wykorzystaniem dowolnej drogi podania (doustną, dożylną, podskórną, domięśniową). Ublituksymab stanowi więc kolejny, cenny lek modyfikujący przebieg choroby w RRMS.**

Uwzględniając sumaryczne wyniki z obu badań ULTIMATE 1 i 2, ublituksymab można zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [86], wg których leki, które umożliwiają redukcję ARR o >50% można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej. Ublituksymab wymieniono jako jedną z opcji leczenia pacjentów z RRMS w broszurze *National Multiple Sclerosis Society* z 2023 roku [75] oraz w najnowszych niemieckich wytycznych *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* z 2023 roku [70], w których wnioskowaną interwencję zaliczono do trzeciej, najwyższej kategorii skuteczności.

Refundacja wnioskowanej interwencji wpisuje się więc w postulat polskich ekspertów klinicznych [77], zdaniem których dostęp do terapii wysoko efektywnych w ramach pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz zapewnienie wysokiej jakości życia pacjenta.

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi<sup>®</sup>, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [1]) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi<sup>®</sup> (ublituksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)” Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [2].

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

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

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

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Wnioskowana interwencja, produkt leczniczy Briumvi® (ublituksymab), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing multiple sclerosis*, RMS) z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [1].

Rzutową postacią stwardnienia rozsianego określana jest aktywna postać RRMS lub SPMS z utrzymującą się aktywnością rzutową [3].

**Populacja docelowa** (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji dorosłych chorych kwalifikujących się do I linii leczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [5], tj. obejmuje dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej jedno nowe ognisko GD+ [tj. zmiana po wzmocnieniu gadolinem] w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją, a także obejmowała subpopulację chorych, u których niezbędna jest zmiana leku na inny w ramach I linii leczenia z uwagi na:

- a) wystąpienie objawów niepożądanych, albo
- b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI, albo
- c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu), albo
- d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.

Należy zaznaczyć, że proponowana przez Wnioskodawcę modyfikacja programu lekowego B.29 [2] polega jedynie na dodaniu zapisów dla ublituksymabu przy zachowaniu ogólnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu dla leków stosowanych w I linii leczenia, z uwzględnieniem zastosowania analizowanej interwencji u dorosłych pacjentów (tabela 1).

**W praktyce do programu lekowego włączani są pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ponieważ kryterium wykluczenia z programu lekowego B.29 [5] stanowi przejście stwardnienia rozsianego w formę wtórnie postępującą. Zatem populacja wnioskowana dla ublituksymabu jest nieznacznie węższa od zarejestrowanego wskazania tj. dotyczy tylko pacjentów z RRMS.**

**Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublituksymabem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.29 [2]. Zmiany wynikające z dodania zapisów dla ublituksymabu podkreślono w tekście.**

Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublituksymabem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)“
Kryteria kwalifikacji
<p>W programie finansuje się leczenie stwardnienia rozsianego substancjami:</p> <p>1. <b>postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia:</b> interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kładrybina, <b>ublituksymab</b>;</p> <p><b>Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem, ozanimodem, ponesimodem, ofatumumabem, <b>ublituksymabem</b> kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem, kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,5,9,10 albo 1,6,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia natalizumabem s.c. kwalifikowani są dorośli pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1, 5, 9, 10, 12 albo 1, 6, 9, 10, 12 albo pacjenci spełniający kryterium 11. 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.</p> <p>Do leczenia kładrybiną kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,3,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,6,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia interferonem beta-1b kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,4,9,10 albo 1,8,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>Do leczenia siponimodem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,8,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <p>1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 2 rzutów klinicznych niezależnie od zmian MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;</p> <p>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 lub okrelizumabem w ramach I linii leczenia lub kładrybiną w ramach I linii leczenia definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2;</p> <p>6) szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt a oraz pkt b):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność,</li> <li>– zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej jedna nowa zmiana GD (+)</li> </ul> </li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</li> </ul> <p>7) rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;</li> <li>– czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: <ul style="list-style-type: none"> <li>mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>\leq 5,0</math></li> </ul> </li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>&gt;5,0</math>,</li> <li>– potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.): <ul style="list-style-type: none"> <li>przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd</li> </ul> </li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;</li> </ul> <p>8) rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EDSS od 3,0 do 6,5 punktów,</li> <li>– udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS <math>&lt; 6,0</math> lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS <math>\geq 6,0</math> odnotowaną w ciągu ostatnich 24 miesięcy;</li> </ul> <p>9) wiek pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru,</li> <li>– od 10 roku życia dla terapii teryflunomidem lub fingolimodem,</li> </ul>



**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublituksymabem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”**

- wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, natalizumabem,
- wiek od 18 roku życia w przypadku terapii alemtuzumabem, okrelizumabem, ozanimodem, ofatumumabem, **ublituksymabem**, ponestimodem, kladrybiną, siponimodem, natalizumabem s.c.,
- pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;
- 10) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych: stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;
- 11) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:
  - pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,
  - 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,
  - pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;
- 12) nietolerancja leczenia natalizumabem i.v. (w postaci dożyłnej) z powodu zapalenia żył po wlewach dożylnych lub z powodu trudnego dostępu do żył.

**Zamiana leków**

Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.

- 1) w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponestimod, ofatumumab, okrelizumab, **ublituksymab** na inny lek z tej grupy w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych  
albo
  - b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI  
albo
  - c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu)  
albo
  - d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;
- 2) w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leku na kladrybinę w przypadku:
  - a) wystąpienia 2 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI
- 3) w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leku z kladrybiny na inny lek z I linii leczenia w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych  
albo
  - b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI  
albo
  - c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu)  
albo
  - d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;
- 4) w ramach II linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego  
albo
  - b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;
- 5) w ramach leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zamiany leków fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego  
albo
  - b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;
- 6) u pacjentów leczonych natalizumabem i.v., którzy nie tolerują leczenia w formie dożyłnej (zapalenia żył po wlewach dożylnych lub trudny dostęp do żył) dopuszcza się zmianę na natalizumab s.c.
- 7) u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach II linii leczenia dopuszcza się zmianę leczenia na okrelizumab lub fingolimod lub alemtuzumab lub kladrybinę w przypadku:

**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublituksymabem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”**

- a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo
- b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;
- 8) u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zmianę leczenia na fingolimod lub alemtuzumab lub kładrybinę w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo
  - b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;
- 9) w ramach leczenia wtórnie postępującej postaci SM (SPMS) dopuszcza się zamiany leków interferon beta-1b, siponimod na inny lek z tej grupy w przypadku:
  - a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo
  - b) w przypadku wzrostu EDSS o 1 punkt w czasie 12 miesięcy leczenia;
- 10) z powodu planowanej lub potwierdzonej ciąży oraz w okresie karmienia piersią możliwa jest czasowa zmiana terapii na interferon beta lub octan glatirameru z możliwością powrotu do wcześniej stosowanej terapii po zakończonej ciąży albo jej planowaniu albo karmieniu;
- 11) pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., alemtuzumabem, umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu, poniesimodu, ofatumumabu, **ublituksymabu** z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.
- 12) 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, **ublituksymabu** z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.
- 13) 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.
- 14) 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**

- 1) pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- 2) spełnienie kryteriów braku skuteczności leczenia zawartych w pkt 4 lub wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego
- 3) w przypadku postaci rzutowo - remisyjnej:
  - a) przejście w postać wtórnie postępującą, przy czym możliwa jest kontynuacja leczenia w programie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem lub interferonem beta 1b w ramach SPMS;
  - b) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 7,0 (w trakcie remisji);
- 4) w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Określenie czasu leczenia w programie**

Po 12 miesiącach 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.  
 Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem i.v. oraz natalizumabem s.c.  
 Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 początkowych kursów leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.  
 Przy stosowaniu kładrybiny w tabletkach, pełna ocena skuteczności powinna być przeprowadzona po podaniu całkowitej dawki leku, czyli po dwóch cyklach leczenia. Jednak w przypadku, gdy stan pacjenta po podaniu pierwszego cyklu leczenia kładrybiną w tabletkach pogorszy się w stosunku do stanu sprzed podania leku, lekarz może rozważyć wcześniejszą zmianę leczenia. Okres obserwacji dla kładrybiny w tabletkach w kolejnych latach trwa do czasu zaistnienia kryteriów nieskuteczności lub wyłączenia.  
 W przypadku postaci rzutowo - remisyjnej (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 lub **ublituksymabem**) uzasadniający zmianę leczenia na leki stosowane w II linii definiowany jest jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.

**Kryteria kontynuacji leczenia w programie**

Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów braku skuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.  
 Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia dośrodku dla dorosłych.



**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublituksymabem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę, zmodyfikowanego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”**

Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.

**Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie**

Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem, okrelizumebem, ozanimodem, ponesimodem, ofatumumabem, **ublituksymabem**, fingolimodem, natalizumabem, alemtuzumabem, kładrybiną lub siponimodem należy prowadzić zgodnie z zapisami właściwych aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych.

GD+ - zmiana po wzmocnieniu gadolinem, EDSS – ang. *Expanded Disability Status Scale*; rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej, SM - łac. *Sclerosis multiplex*; stwardnienie rozlane, I.V. – dożylnie podanie leku; s.c. – podskórne podanie leku.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

**Stwardnienie rozsiane** (SM, łac. sclerosis multiplex; ang. multiple sclerosis) to przewlekła, nieuleczalna, narządowo swoista choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która rozpoczyna się pojawieniem się klinicznie izolowanego zespołu (ang. *clinically isolated syndrome*; CIS) i objawów neurologicznych o podłożu demielinizacyjnym. Przebieg stwardnienia rozsianego może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego inwalidztwa u młodych osób [6].

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

Diagnoza stwardnienia rozsianego może zostać postawiona w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [8], [10], [11], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [12]. Biorąc pod uwagę, że schorzenie to dotyczy głównie osób młodych, stanowi ono ogromny problem społeczny i ekonomiczny [12].

W zależności od naturalnego przebiegu wyróżnia się trzy podstawowe postaci stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjną** (zwaną również nawracająco-ustępującą; ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; **RRMS**);
- **wtórnie postępującą** (ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*; **SPMS**);
- **pierwotnie postępującą** (ang. *primary-progressive multiple sclerosis*; **PPMS**).

Wcześniejsza klasyfikacja uwzględniająca również postać **postępująco-nawracającą** (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS) została usunięta - pacjenci, którzy należeli do tej kategorii, są obecnie uważani za PPMS [13].

**Terminem postaci rzutowych SM (czyli RMS) najczęściej określa się RRMS oraz wczesną SPMS - o ile towarzyszą jej rzuty [14].**

Rzut choroby definiowany jest jako pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna [6].

W poniżej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych postaci SM.

**Tabela 2. Charakterystyka postaci stwardnienia rozsianego oraz zespołu izolowanego klinicznie [6], [10], [9], [15], [16], [17].**

Postać stwardnienia rozsianego	Opis
<b>RRMS – rzutowo-remisyjna</b> (ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęściej występująca postać choroby;</li> <li>• charakteryzuje się występowaniem rzutów i czasem remisji – całkowitym lub częściowym wyzdrowieniem połączonym zwykle z lekką lub umiarkowaną niesprawnością;</li> <li>• początkowo rzuty z reguły ustępują całkowicie, natomiast w miarę rozwoju choroby mogą ustępować jedynie częściowo, powodując ubytki neurologiczne, które u części chorych powodują wzrost niesprawności;</li> <li>• postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przechodzić we wtórnie postępującą wraz z czasem trwania choroby</li> </ul>
<b>SPMS – wtórnie postępująco</b> (ang. <i>secondary-progressive multiple sclerosis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w początkowym okresie choroby występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego i narastanie stopnia niepełnosprawności;</li> <li>• w praktyce klinicznej SPMS jest diagnozowana retrospektywnie na podstawie wywiadu ze stopniowym pogorszeniem się po początkowym nawrotowym przebiegu choroby, z lub bez ostrych zaostrzeń w trakcie przebiegu progresywnego;                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• dotychczas nie ma jasnych kryteriów klinicznych, obrazowych, immunologicznych lub patologicznych, które pozwalałyby określić punkt przejścia, gdy RRMS przekształca się w SPMS; przejście jest zwykle stopniowe.</li> </ul> </li> </ul>
<b>PPMS - pierwotnie-postępująca</b> (ang. <i>primary-progressive multiple sclerosis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cechuje się brakiem rzutów choroby;</li> <li>• od początku obserwuje się stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego</li> </ul>
<p><b>Klinicznie izolowany zespół (CIS)</b></p> <p>- termin używany do określenia pierwszego w życiu epizodu obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez ponad 24 godziny, bez towarzyszącej infekcji czy gorączki; CIS może być jedno- bądź wielogniskowy. Typowy klinicznie CIS to: jednostronne pozagąłkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pniowy/mózdzkowy, niepełne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i zespół półkulowy. Wyróżnia się CIS aktywny i nieaktywny.</p>	

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) [18] klasyfikuje stwardnienie rozsiane pod kodem ICD-10 G.35. .

Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego według ww. klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [18].**

Kod	Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (G35–G37)
G35	Stwardnienie rozsiane
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G37	Inne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Bezpośrednia przyczyna stwardnienia rozsianego nie została jak dotąd jednoznacznie ustalona. Przyjmuje się, że to choroba autoimmunologiczna o skomplikowanym, wieloczynnikowym podłożu. Mechanizmy immunologiczne prowadzące do uszkodzenia mieliny i aksonów są związane z odpowiedzią komórkową i humoralną a w reakcji zapalnej przeważają limfocyty T CD8 i limfocyty B CD20. Podłoże patomorfologiczne stanowią zapalenie, demielinizacja, uszkodzenie aksonów i oligodendrocytów z następowym rozplemem komórek glejowych [19], [20], [21], [22]. Uważa się, że za zniszczenia występujące w obrębie istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego **odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T (komórkowa)**, skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Osłonki mielinowe odgrywają kluczową rolę w przesyłaniu impulsów między komórkami nerwowymi, a ich utrata utrudnia transmisję potencjałów czynnościowych i prowadzi do zaburzenia lub przerwania przewodnictwa nerwowego. Z kolei oligodendrocyty są odpowiedzialne za powstawanie i utrzymywanie mieliny wokół wielu aksonów. Uszkodzenie jednego oligodendrocytu wpływa na utratę mieliny wokół kilku aksonów, z kolei utrata wielu oligodendrocytów ogranicza zdolność do regeneracji obszaru demielinizacji. Obecnie dostępne są również opisy przypadków, które przedstawiają zmiany w obrębie substancji szarej w przebiegu stwardnienia rozsianego. Za proces zapalny istoty szarej prawdopodobnie odpowiedzialna jest humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. **Limfocyty B** są obecne w obszarach demielinizacji i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z SM; i uważa się, że **przyczyniają się do patogenezy SM na kilka różnych sposobów**: wydzielają cytokiny, aby modulować środowisko zapalne, prezentują antygeny do aktywacji limfocytów T, a po osiągnięciu dojrzałości produkują przeciwciała, które mogą przyczyniać się do niszczenia osłonki mielinowej [21], [22], [23], [24], [25], [26].

Wyodrębniono kilka czynników, które zwiększają ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego i zmieniają aktywność choroby [13], [19], [21], [22]:

- czynniki niemodyfikowalne:
  - płeć (choroba częściej występuje u kobiet);
  - wiek;
  - uwarunkowania genetyczne - stwardnienie rozsiane nie jest chorobą dziedziczną, jednak, występowanie SM u krewnych pierwszego stopnia tj.: rodziców, rodzeństwa, może z zwiększać indywidualne ryzyko rozwoju choroby; ponadto u nosicieli HLA DRB1\*15:01 występuje 3 razy większe ryzyko rozwoju SM;
  - infekcje wirusowe, szczególnie wirusem Epsteina-Barr;
- czynniki modyfikowalne:
  - niedobór witaminy D;
  - palenie papierosów;

- o nadmierne spożywanie soli;
- o wysoka otyłość (wysoki wskaźnik masy ciała; ang. Body Mass Index; BMI).

Do potencjalnych czynników ochronnych przed rozwojem SM zalicza się:

- doustne środki antykoncepcyjne i estrogeny – wyższy poziom estrogenów może powodować czasowe obniżenie ryzyka rozwoju SM;
- ciążę - korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby, przy czym w ciągu 6 miesięcy po porodzie ryzyko pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego wzrasta [27].

### **2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się dużą zmiennością i różnorodnością objawów klinicznych [21], [28]. U około 85% chorych stwardnienie rozsiane rozpoczyna się ostrym epizodem objawów neurologicznych, nazywanym zespołem izolowanym klinicznie (CIS), który zazwyczaj występuje u młodych osób (20–45 lat) i rozwija się ostro lub podostro, osiągając największe nasilenie objawów w okresie od 2 do 3 tygodni. Objawy muszą trwać minimum 24 godziny bez towarzyszącej gorączki, infekcji czy oznak encefalopatii. Przebieg CIS jest jednofazowy i zazwyczaj jednoogniskowy. U około 21% pacjentów ma charakter wieloogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [13], [19].

Do typowych objawów klinicznych CIS zalicza się:

- niecałkowite poprzeczne zapalenie rdzenia (46–52%);
- pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (18–21%);
- zespół uszkodzenia pnia mózgu lub mózdzku (10%);
- zespół półkulowy (5–7%).

Następnie występuje faza choroby z okresami pogorszenia i poprawy – postać z rzutami i remisjami (RRMS). Jako rzut choroby traktuje się wystąpienie nowych lub nasilenie dotychczasowych obiektywnych (przedmiotowych) ogniskowych objawów neurologicznych, które trwają dłużej niż 24 godziny i nie towarzyszą im objawy infekcji czy gorączka [19]. Rzuty występują z indywidualną częstością u pacjentów - od kilku w roku do jednego na wiele lat; mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni i z czasem objawy neurologiczne cofają się całkowicie lub częściowo. Rzuty choroby mają znaczący wpływ na pacjentów – występuje istotna dodatnia korelacja między rzutami klinicznymi a długoterminową progresją niepełnosprawności [29]. Roczny współczynnik rzutów jest największy w pierwszym i drugim roku choroby (0,93 rzutu/rok), a następnie stopniowo maleje. Średnia częstość rzutów u nieleczonych w ciągu wynosi 0,65 rzutu/rok [19].

Mogą także występować pseudorzuty, czyli pogorszenia stanu neurologicznego związane z gorączką, infekcją, stresem lub innymi czynnikami [6].

Typową cechą stwardnienia rozsianego jest uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie, stąd przebieg stwardnienia rozsianego może być bardzo zindywidualizowany, a występujące objawy zmienne w czasie pod kątem natężenia i długości występowania. U większości pacjentów obserwuje się więcej niż jeden objaw choroby, i mimo, że istnieją objawy typowe dla wielu chorych [9].

Zmienność objawów stwardnienia rozsianego wynika z zaangażowania dróg czuciowych, ruchowych (piramidowych), wzrokowych i pnia mózgu. Obejmują one zmęczenie, spastyczność, niestabilność chodu, objaw Lhermitte'a (objaw neurologiczny polegający na poczuciu „prądu elektrycznego”, rozprzestrzeniającego się w dół kręgosłupa przy zgięciu głowy ku dołowi), zjawisko Uhthoffa (pogorszenie ostrości wzroku wywołane hipertermią), zaburzenia oddawania moczu lub pogorszenie funkcji poznawczych [9], [13], [19], [21], [30].

**Do najczęstszych ogólnych objawów początkowych stwardnienia rozsianego zalicza się:**

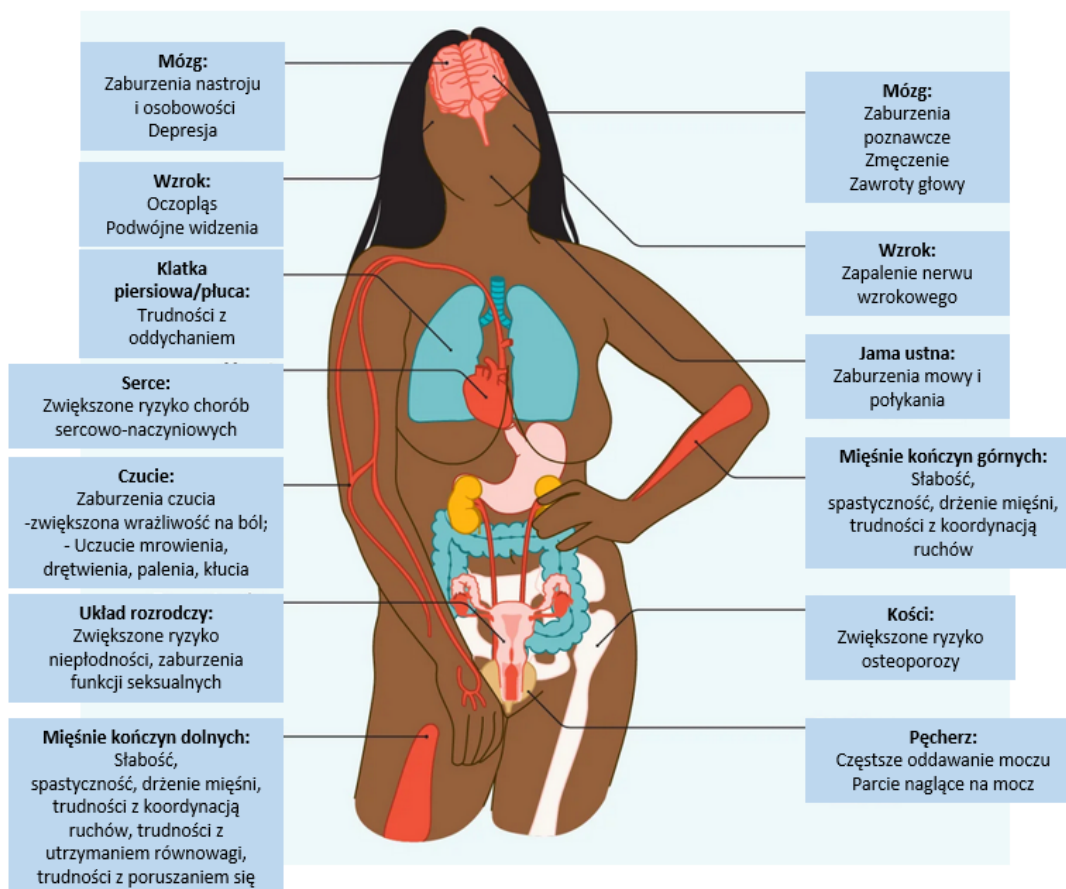
- zaburzenia czucia w obrębie  $\geq 1$  kończyny (33%);
- zaburzenia równowagi i chodu (18%);
- utrata wzroku w jednym oku (17%);
- podwójne widzenie (13%);
- postępujące osłabienie (10%);
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%);
- objaw Lhermitte'a (3%);
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%);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

Do najczęstszych objawów uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu SM należą:

- wygórowane odruchy ścięgniste (około 90%) – mogą powodować klonusy, opisywane przez chorych jako drżenia;
- niedowład kończyn (u około 90% chorych);
- wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (około 50%);
- objawy patologiczne – dodatni objaw Babińskiego.

Zwykle dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny); często powodują sztywność i ból. Zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia występują u 50–80% pacjentów i obejmują ataksję i dysmetrię, szczególnie zauważalne w próbie palec-nos; drżenie głowy i dyzartria (mowa skandowana, u około 50% chorych), nieukładowe zawroty głowy oraz oczopląs [9], [21], [30].

Zestawienie poszczególnych objawów stwardnienia rozsianego przedstawiono na poniższym rysunku.



**Rysunek 1. Objawy stwardnienia rozsianego - opracowane na podstawie zmodyfikowanej grafiki z referencji [31].**

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

- częstości i natężenia rzutów choroby;
- czasu w jakim następuje progresja i stopnia niepełnosprawności chorych;
- miejsc, w których pojawiają się zmiany demielinizacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym [21].

Aktywność choroby jest definiowana w określonym przedziale czasu, zazwyczaj w ciągu jednego roku, na podstawie obrazu klinicznego (obejmującego między innymi ocenę liczby rzutów w przypadku postaci rzutowych) albo wyników badania MRI. Wystąpienie rzutu choroby albo stwierdzenie obecności zmian w sekwencji T1 wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego lub nowych albo wyraźnie powiększających się zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem wskazuje na aktywną postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego [6].



U niektórych chorych może występować **agresywna postać stwardnienia rozlanego** (ang. *rapidly evolving severe multiple sclerosis*; RES), która jest rozpoznawana u nieleczonych pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpiły dwa lub większa liczba rzutów powodujących niesprawność i jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu albo znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z ostatnim badaniem MRI [6].

Zasadniczo stwardnienie rozlane nie jest chorobą śmiertelną, za wyjątkiem rzadkich przypadków ciężkiej postaci choroby. Długość życia chorych na stwardnienie rozlane jest przeważnie zbliżona do obserwowanej w danym społeczeństwie, pod warunkiem odpowiedniego leczenia. Przeprowadzone w Polsce między 1960 a 1995 rokiem badanie wykazało, że życie chorego na stwardnienie rozlane, u którego nie włączono terapii lekami immunomodulującymi, było krótsze o 17 lat [32].

Niemniej jednak wraz z czasem trwania choroby, w wyniku kumulacji uszkodzeń neurologicznych pogłębia się stopień niepełnosprawności pacjentów [33].

## 2.4. DIAGNOSTYKA I MONITOROWANIE PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZLANEGO

Rozpoznanie stwardnienia rozlanego ustala się na podstawie objawów klinicznych z uwzględnieniem badania MRI i badania płynu mózgowo-rdzeniowego, a także wykluczenia innych schorzeń [6], [19].

Po przeprowadzeniu wywiadu klinicznego z pacjentem na temat rodzaju, czasu trwania i nasilenia objawów, w diagnostyce stwardnienia rozlanego wykorzystuje się szereg badań, w tym badanie neurologiczne, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), badanie wzrokowych potencjałów wywołanych, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Omówienie ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Kluczowe badania w diagnostyce stwardnienia rozlanego [9], [21], [28], [34].**

Badanie	Opis
<b>Badanie neurologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzane w celu oceny stopnia wpływu choroby na stan zdrowia chorego;</li> <li>• ocenia się ogólną sprawność ruchową, odruchy oraz umiejętności sensoryczne pacjenta</li> </ul>
<b>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu i rdzenia kręgowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawowe badanie służące potwierdzeniu rozpoznania stwardnienia rozlanego;</li> <li>• pozwala na wskazanie rozlanego procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym i progresję choroby w czasie;</li> <li>• w obrazie rezonansu magnetycznego stwierdza się w sekwencji T<sub>2</sub> rozlane ogniska o wzmocnionej intensywności sygnału w substancji białej okołokomorowej, w centrum półowalnym, w ciele modzelewarowym, w pniu mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W obrazie T<sub>1</sub> niektóre z tych zmian są hipointensywne;</li> <li>• w celu sprawdzenia aktywności zmian stosuje się kontrast (pochodną gadoliny), który przenika przez uszkodzoną barierę krew-mózg i wzmacnia aktywne zmiany;</li> <li>• badanie MRI pozwala zobrazować zmiany demielinizacyjne u ponad 90% pacjentów z objawami klinicznymi choroby, a ponadto ułatwia diagnostykę różnicową i przydatne jest w monitorowaniu przebiegu choroby</li> </ul>
<b>Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wspomagające rozpoznanie;</li> <li>• ujawnia proces zapalny w postaci zwiększonego stężenia immunoglobulin IgG oraz obecności prążków oligoklonalnych;</li> </ul>



Badanie	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>„pozytywny wynik” badania płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się, gdy obecny jest w nim więcej niż jeden prążek oligoklonalny, a indeks IgG wynosi powyżej 0,7, co wskazuje na wielomiejscowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego;                     <ul style="list-style-type: none"> <li>prążki oligoklonalne pojawiają się w OUN najczęściej w początkowym okresie choroby i utrzymują się przez cały jej przebieg, bez względu na stosowane leczenie</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. <i>visual evoked potentials, VEP</i>)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>polega na ocenie elektrycznej odpowiedzi OUN w wyniku zadziałania bodźca świetlnego na swoisty receptor nerwu wzrokowego, promienistości wzrokowej, pasma wzrokowego i kory potylicznej;</li> <li>dzięki badaniu można ujawnić subkliniczne uszkodzenie w drodze wzrokowej lub somatosensoryczne;</li> <li>dotychczas można wykonać badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiecia zapalenia nerwu wzrokowego</li> </ul>

OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

W rozpoznaniu SM (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które uważane są za złoty standard diagnostyki ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były modyfikowane kolejno w latach 2005, 2010 [35] - ostatnia aktualnie obowiązująca wersja została opracowana w 2017 roku [36].

Aby rozpoznać RRMS na podstawie Kryteriów McDonalda z 2017 roku należy klinicznie wykazać różnoczasowe występowanie wielogniskowego uszkodzenia OUN. Klinicznie pewne RRMS rozpoznaje się, gdy u pacjenta wystąpią przedzielone okresem minimum 1 miesiąca (wieloczesowość) co najmniej 2 rzuty choroby, w czasie których występują różne typowe objawy (wielogniskowość). W celu ustalenia rozpoznania już na etapie pierwszej manifestacji klinicznej (CIS) konieczne jest uwzględnienie zmian w MRI. Stwierdzenie w obrazie MRI typowych zmian demielinizacyjnych o lokalizacji przykomorowej, podkorowej lub korowej, podnamiotowej lub w rdzeniu kręgowym wskazuje na wielogniskowość, natomiast pojawianie się nowych zmian lub jednoczesowa obecność tych aktywnych i nieaktywnych wskazuje na wieloczesowość choroby. W aktualizacji kryteriów z 2017 r. obecność oligoklonalnych prążków IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym jest ekwiwalentem wieloczesowości [19], [36].

W aneksie, w rozdziale przedstawiono szczegółowe porównanie kryteriów diagnostycznych SM McDonalda z 2010 roku oraz z 2017 roku.

### **Rozpoznanie różnicowe:**

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę choroby, które powodują objawy neurologiczne, przebiegają w sposób przewlekły lub nawrotowy oraz mogą powodować zmiany w badaniu MRI [21].

W przypadku klinicznego podejrzenia stwardnienia rozсіяnego bądź stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w badaniu rezonansu magnetycznego należy uwzględnić:

- zakażenia (bakteryjne – kiła, borelioza; wirusowe – HIV);
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół mózgowej autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, choroby mitochondrialne, migrena);
- niedokrwiennie uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozсіяne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak);
- sarkoidozę;
- leukodystrofie (adrenoleukodystrofię, leukodystrofię metachromatyczną);
- starcze zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola w obrazie rezonansu magnetycznego [9], [21], [34].

## **2.5. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM**

Aktywność stwardnienia rozсіяnego i jej następstwa są różne u poszczególnych osób, jednak nieleczona albo nieskutecznie leczona choroba prowadzi do systematycznego pogarszania się stanu pacjenta, a w konsekwencji do jego niesprawności [19]. Z racji progresji i nieodwracalności zmian stwardnienie rozсіяne stanowi najczęstszą przyczynę niepełnosprawności nietraumatycznej w populacji młodych dorosłych [19].

Duża zmienność międzyosobnicza przebiegu stwardnienia rozсіяnego powoduje, że rokowanie jest bardzo trudne do określenia i niepewne [9]. Czynniki prognostyczne dla RRMS są lepiej poznane niż w postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozсіяnego.

Nagromadzenie niepełnosprawności u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego może wynikać z niepełnego wyzdrowienia po przebytych rzutach, rozwoju wtórnie postępującego stwardnienia rozсіяnego (SPMS) lub połączenia tych dwóch czynników [39]. Liczne doniesienia sugerują, że PPMS wiąże się z gorszym rokowaniem niż RRMS lub z wtórnie postępującym stwardnieniem rozсіяnym. W naturalnym przebiegu choroby konwersję RRMS do SPMS obserwuje się pomiędzy 5,8 a

19,1 rokiem od wystąpienia pierwszych objawów; najbardziej prawdopodobna mediana dla tego czasu wynosi około 19 lat.

Jedną z głównych konsekwencji SM jest utrata niezależnej mobilności - dziesięć lat po rozpoznaniu, 93% osób z SM ma trudności z chodzeniem, co stanowi duże obciążenie dla chorych. Ponadto upośledzenie ruchowe może być również spowodowane sensorycznymi, wzrokowymi i poznawczymi objawami SM, a nie głównie objawami motorycznymi [37]. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego [9]. Niektóre źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, chociaż jedynie połowa może pracować [9]. Z kolei informacje Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego i Państwowego Funduszu Rehabilitacji osób Niepełnosprawnych wskazują, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [16].

Mediana oczekiwanej długości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest ogólnie zbliżona do oczekiwanej długością życia w populacji ogólnej. Niemniej jednak choroby współistniejące, takie jak hiperlipidemia, nadciśnienie i naczyniowe czynniki ryzyka, przyspieszają postęp niepełnosprawności co najmniej o około 6 lat. Cięższa niepełnosprawność i wtórnie postępujący przebieg stwardnienia rozsianego są również powiązane z płcią męską (w przypadku stwardnienia rozsianego o początku rzutowym), starszym wiekiem zachorowania (40 lat lub więcej) i zmianami w rdzeniu kręgowym [38].

Wcześniejsze badania nad naturalnym przebiegiem stwardnienia rozsianego wykazały pewne cechy demograficzne i wczesne cechy kliniczne, które mogą przewidywać postęp nieodwracalnej niepełnosprawności. Wczesne cechy kliniczne, takie jak zajęcie zwieraczy, wyższa wyjściowa niepełnosprawność i niektóre wyniki badania rezonansem magnetycznym (MRI) – stopień zaniku mózgu oraz liczba i objętość zmian w skali T2 wydają się najsilniejszymi predyktorami złego rokowania ale nie są idealnymi miernikami prognostycznymi. Natomiast biomarkery, takie jak poziom witaminy D, mogą dawać efekt prognostyczny we wcześniejszym punkcie czasowym: donoszono o odwrotnej zależności pomiędzy poziomem witaminy D w surowicy a ryzykiem nawrotu po sześciu miesiącach. Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) jest domniemanym biomarkerem przyszłego nawrotu i konwersji do wtórnej progresji w RRMS, ale wymaga dalszej walidacji. Wśród modyfikowalnych czynników związanych ze stylem życia wykazano, że palenie skraca czas do wystąpienia progresji do wtórnie postępującej postaci choroby. Jednakże, choć wydaje się, że otyłość zwiększa ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego, jej rola w określaniu rokowania pozostaje nieustalona [39], [40].

Chociaż SM jest nieuleczalne, to postęp w dziedzinie farmakoterapii przyniósł przełom w zakresie zahamowania rozwoju choroby. Wykazano, że szybkie wdrożenie skutecznego leczenia modyfikującego

chorobę hamuje jej progresję i gwarantuje lepsze rokowanie dla chorego w kontekście utrzymania sprawności oraz zahamowania postępowania inwalidztwa [19], [41].

## **2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM**

Stwardnienie rozsiane w negatywny sposób wpływa na większość obszarów życia, co przyczynia się do znacznego pogorszenia jego jakości w wieku wymiarach – fizycznym, psychicznym i społecznym. Badania przeprowadzone w Europie i Stanach Zjednoczonych wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsiałym uzyskują istotnie niższą jakość życia w porównaniu z populacją ogólną [43]. Na ocenę jakości życia osób chorujących na SM w dużym stopniu wpływają między innymi: wiek, przebieg choroby, sprawność chorego i prowadzone leczenie. Ogólnie osoby starsze, z postępującą postacią choroby, mniej sprawne fizycznie i nieleczone, znacznie gorzej oceniają swoją jakość życia niż osoby młodsze, poddawane terapii, z postacią RRMS i niższą punktacją w skali EDSS [42], [44].

Z uwagi na fakt, że choroba ujawnia się zwykle u osób młodych, które wchodzi w dorosłe życie, planują karierę zawodową i życie rodzinne, niepewne rokowanie i zagrożenie niepełnosprawnością sprawiają, że stwardnienie rozsiane ma znaczny wpływ na samopoczucie psychiczne. Niepewność co do przebiegu choroby i brak kontroli nad nią, istotne fizyczne ograniczenia, utrata niezależności osobistej czy zmiany w funkcjonowaniu społecznym, prowadzą do zwiększonego stresu i napięcia. Silny stres wynikający z przewlekłej choroby może objawiać się problemami w utrzymaniu relacji, co w ostateczności może doprowadzić do separacji lub rozwodu [45], [46]. Wyniki badań ankietowych przeprowadzonych w Polsce wśród osób z SM wskazują, że najtrudniejszy okres w życiu pacjenta to moment diagnozy. Główne reakcje to: brak akceptacji, załamanie, strach, bezsilność. Świadomość przebiegu choroby wpędza pacjenta oraz jego bliskich w poczucie strachu przed jej konsekwencjami i przyszłością. Brak odpowiedniego psychologicznego wsparcia może na stałe wywołać stan przygnębienia często prowadzący do depresji [47].

Zmęczenie, które szacunkowo występuje u ponad 70% pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym, często utrudnia pacjentowi wykonywanie rutynowych czynności. Zmęczenie często wiąże się z ostrymi nawrotami i nasilonymi zaburzeniami neurologicznymi. Najwyższy poziom zmęczenia obserwowany jest u pacjentów z SPMS a najniższy u chorych z RRMS, dlatego ważne jest zapobieganie konwersji choroby do postaci wtórnie postępującej [48], [49].

Konsekwencją progresji niepełnosprawności może przejawiać się brakiem zainteresowania aktywnościami społecznymi, zmniejszoną zdolnością do wykonywania codziennych czynności oraz trudnością w utrzymaniu zatrudnienia [46]. Co więcej, zaburzenia seksualne mogą również wpłynąć na związki, szczególnie, że stwardnienie rozsiane często pojawia się wśród kobiet w wieku rozrodczym.

Jakość życia pogarsza się wraz z progresją choroby, w wyniku pojawiania się kolejnych objawów, takich jak dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, objawy ze strony układu moczowego, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową [50].

Dane wskazują, że leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby wiąże się z zapobieganiem pogorszeniu lub poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem [42].

## 2.7. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA

### 2.7.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE

Najnowsze dane dotyczące światowej epidemiologii stwardnienia rozlanego z 2022 roku, pochodzą z Atlasu Stwardnienia Rozlanego (ang. *Atlas of SM*), prowadzonego przez *MS International Federation*. Na podstawie informacji ze 125 krajów, reprezentujących 91% światowej populacji oszacowano, że na świecie żyło 2,9 miliona osób ze stwardnieniem rozlanym. Ogólna średnia zapadalność na stwardnienie rozlane wynosi 2,1 przypadków na 100 000 osób [51].

Poniżej przedstawiono grafiki, odnoszące się do chorobowości stwardnienia rozlanego w poszczególnych krajach na świecie.



**Rysunek 2. Chorobowość stwardnienia rozlanego w poszczególnych krajach, na podstawie danych z MS Atlas, z 2022 roku [51].**

Chorobowość stwardnienia rozsianego jest zróżnicowana w zależności od regionu geograficznego – zasadniczo jest najwyższa (>200 osób w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców) w krajach na półkuli północnej (USA, Kanada, Norwegia, Szwecja, Niemcy, Dania, Włochy), podczas gdy w krajach afrykańskich i ze strefy okołorównikowej: Chinach, Indiach, Brazylii, Meksyku – jest najniższa (0-25 osób na 100 000 mieszkańców). W większości krajów europejskich, w tym w Polsce chorobowość stwardnienia rozsianego wynosi od 101-200 osób na 100 000 mieszkańców. W poniższej tabeli przedstawiono chorobowość SM dla krajów sąsiadujących z Polską [51].

**Tabela 5. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w 2022 roku, w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców na świecie, w Europie i w poszczególnych krajach sąsiadujących z Polską [51].**

	Zapadalność w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców	Chorobowość w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców
<b>Świat</b>	2,1	37
<b>Europa</b>	6,7	137
<b>Polska</b>	6,8	134
<b>Słowacja</b>	bd	bd
<b>Czechy</b>	6,5	197
<b>Niemcy</b>	17,6	300
<b>Białoruś</b>	1,5	50
<b>Ukraina</b>	3,7	48
<b>Rosja</b>	2,0	55

bd – brak danych.

Dane światowe wskazują, że w 2022 roku 69% osób chorujących na stwardnienie rozsiane stanowią kobiety a 31% mężczyźni, co oznacza, że kobiety są ponad dwukrotnie bardziej narażone na ryzyko wystąpienia choroby. Średni wiek diagnozy SM to 32 lata, zatem choroba dotyka głównie osoby młode, w wieku produkcyjnym [51]. Zaledwie 3,3% chorych to pacjenci pediatryczni (tj. do 18 roku życia), przy czym dane dotyczące pacjentów pediatrycznych pochodzą z relatywnie niewielkiej liczby krajów [51].

W momencie diagnozy, dominującym typem stwardnienia rozsianego jest postać RRMS (85%; w Europie: 88%); z kolei postać PPMS w momencie rozpoznania występuje u 11% chorych (w Europie: 10%) a u 3% postać choroby jest nieznana (w Europie: 2%). Ogółem, u 68% pacjentów choroba jest określana jako aktywna [51].

Starsze dane światowe, zbierane w ramach opracowania *Global Burden of Disease* (GBD) [52] wskazują, że w 2019 roku zdiagnozowano 59 345 przypadków stwardnienia rozsianego (co odpowiada zapadalności na poziomie 59 osób na 100 000 mieszkańców i 22 439 zgonów (co odpowiada 22,4 osobom na 100 000 mieszkańców) z powodu tej jednostki chorobowej [52]. Dane te pochodzą z bazy danych GBD, uwzględniającej 195 krajów [52].

## 2.7.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE

Dane dotyczące epidemiologii stwardnienia rozsianego w Polsce różnią się w zależności od: toku, źródła a także metody oszacowania.

Szacuje się, że w Polsce żyje około 45 000-55 000 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co odpowiada szacunkowej chorobowości od 110 [53] do 134 chorych [19] w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. Corocznie diagnozuje się około 2,6 tysiąca nowych przypadków choroby [19].

**Tabela 6. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce na podstawie danych z różnych źródeł, opublikowanych od 2018 roku.**

Źródło	Chorobowość SM	Zapadalność SM
NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane, 2021 [53]	2016 rok: Metoda 1*: 133,38/100 000 ludności Metoda 2*: 115,30/100 000 ludności Metoda 3*: 110,39/100 000 ludności Metoda 4*: 70,60/100 000 ludności	2016 rok: Metoda 1*: 7,4/100 000 ludności Metoda 2*: 6,6/100 000 ludności Metoda 3*: 6,3/100 000 ludności Metoda 4*: 5/100 000 ludności
Ministerstwo Zdrowia – oszacowania, 2021 rok [54]	2021 rok (dane z algorytmu uznanego za najbardziej wiarygodny): 144/100 000 ludności 54 887 chorych w skali kraju	-
Raport „Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce” 2021 [19]	2019 rok: 134,28/100 000 ludności 51 540 chorych w skali kraju,^, w tym: szacunkowo 34 019 z RRMS	2019 rok: 6,83/100 000 ludności^ 2 620 chorych w skali kraju
Kapica-Topczewska i wsp. 2018 [55] - analiza danych z województwa świętokrzyskiego i podlaskiego	Rok 2013: Woj. świętokrzyskie: 109,1/100 000 mieszkańców Woj. podlaskie: 108,7/100 000	bd
Kapica-Topczewska i wsp. 2020 [56]- dane z innych referencji	Ogółem: 110–115/100 000 mieszkańców Około 45 000 chorych w skali kraju	bd
SM Atlas 2022 [51]	2022 rok: 134/100 000 mieszkańców Około 51 000 chorych w skali kraju	2022 rok: 6,8/100 000 mieszkańców

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

\***Metoda 1** - uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w dowolnym rodzaju świadczeń;

**Metoda 2** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja;

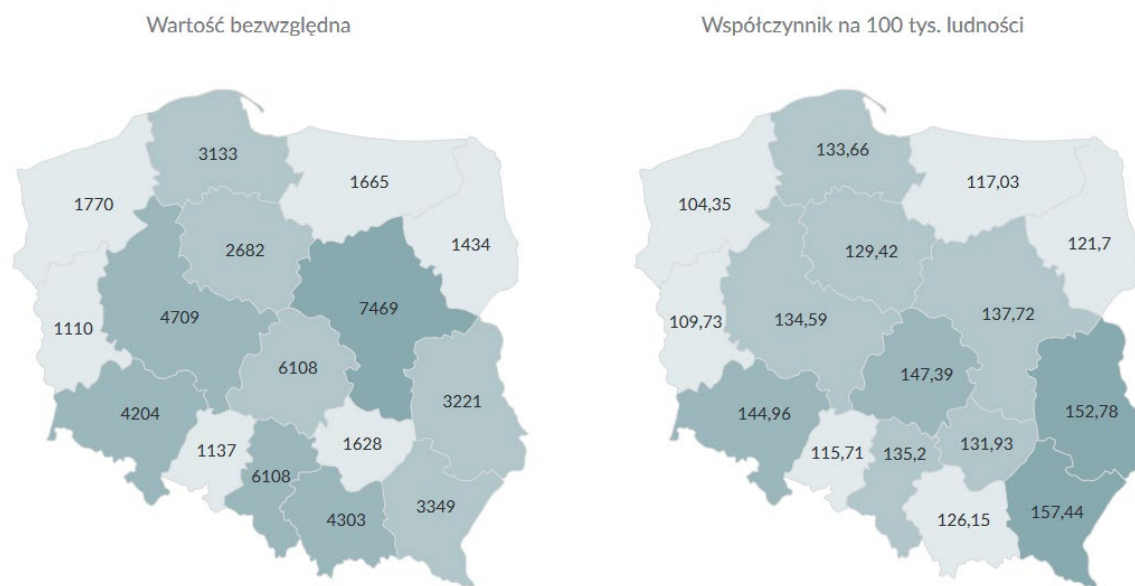
**Metoda 3** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja w tym co najmniej jedno świadczenie w poradni lub na oddziale neurologicznym;

**Metoda 4** – uwzględnia pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w którego historii odnotowano co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem głównym G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja w tym co najmniej jedno na oddziale neurologicznym.

^ liczba ta została oszacowana z uwzględnieniem liczby żyjących pacjentów na dzień 31 grudnia 2019 r., to jest zapadłych w roku bieżącym i latach poprzednich, z uwzględnieniem informacji o zgonach oraz, jeżeli pacjent miał co najmniej 3 wizyty w ramach świadczeń udzielanych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS), lecznictwie szpitalnym, rehabilitacji leczniczej (rodzaj świadczeń 2,3,5) z rozpoznaniem G35 w przeciągu 3 lat oraz miał co najmniej 1 wizytę z rozpoznaniem G35 na oddziale lub w poradni neurologicznej (wliczając w to poradnie dziecięce) lub uczestniczył w programie lekowym dla pacjentów z SM, Za moment postawienia diagnozy MZ przyjęło trzecie świadczenie z rozpoznaniem G35.

W 2019 roku największą liczbę pacjentów z SM odnotowano w województwie mazowieckim, a najmniejsza w województwie lubuskim.





**Rysunek 3. Chorobowość stwardnienia rozsianego w 2019 roku w Polsce, w podziale na poszczególne województwa – dane z Raportu „Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce” [19].**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w latach 2012-2016 w Polsce żyło łącznie 82 185 pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) [57]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) [57].**

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Łączna liczba pacjentów $\geq 18$ lat z rozpoznaniem G35
2012	13 275	30 263	43 538
2013	13 233	30 350	43 583
2014	13 132	30 419	43 551
2015	13 124	30 281	43 405
2016	13 074	30 124	43 198
<b>łącznie (2012-2016)</b>	<b>25 275</b>	<b>56 910</b>	<b>82 185</b>

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia; szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia [9], [12], [60]. W Polsce największą zarejestrowaną zapadalność w 2016 r. odnotowano w grupie wiekowej 26-35 lat, co stanowiło 28% wszystkich pacjentów zdiagnozowanych w tym roku [53]. Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozsiane jest drugą co do częstości przyczyną inwalidztwa neurologicznego w tej grupie wiekowej [11].



Najczęściej występującą postacią SM w Polsce, podobnie jak na świecie, jest forma rzutowo-remisyjna (RRMS). W zależności od źródła, w populacji polskiej odsetek pacjentów z postacią RRMS wynosi od 64 do 71%, z SPMS (postać wtórnie-postępująca) od 15 do 24,4%, z PPMS (postać pierwotnie-postępująca) od 5 do 18%, a z PRMS (postać postępująco-nawracająca) 2,9% [58]-[62].

Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ujawnia się średnio między 25. a 29. rokiem życia i może przekształcić się we wtórnie-postępującą średnio w wieku 40–44 lat [20].

#### *Pacjenci leczenia DMT w Polsce, w ramach programu lekowego*

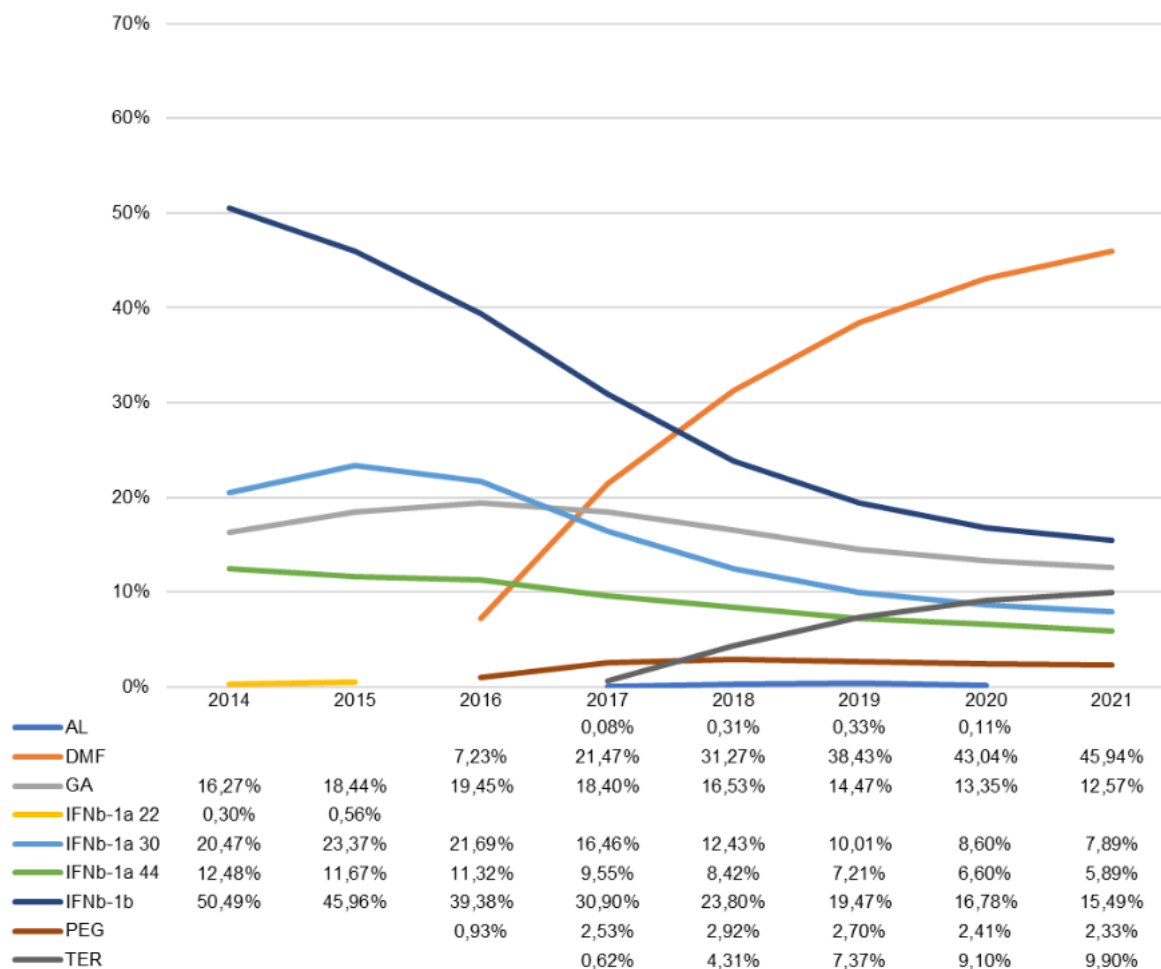
W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tysabri® [63] dokonano obliczeń populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych DMT, w ramach programów lekowych w Polsce, w okresie pomiędzy styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r. Zidentyfikowano łącznie 20 404 pacjentów leczonych w programach właściwych dla stwardnienia rozsianego, w tym 19 707 w ramach programu B.29 oraz 2 755 w ramach B.46, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a czerwcem 2021 roku [63]. Dane te są zbieżne z danymi przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Ponvory® [64], zgodnie z którymi od 2014 roku do grudnia 2021 roku łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.29 wyniosła 20 669 pacjentów.

**Tabela 8. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programu lekowego B.29 w latach 2014 – 2021 [64].**

Rok	Liczba pacjentów włączonych*	Liczba pacjentów leczonych
2014	7 721	7 720
2015	1 732	8 796
2016	1 815	9 992
2017	1 885	11 333
2018	2 061	13 003
2019	2 048	14 463
2020	1 549	15 367
2021	1 858	16 602
<b>Liczba unikalnych osób</b>	<b>20 669</b>	<b>20 669</b>

\* Jako pacjenta włączonego do programu lekowego przyjęto, że jest to nowy, niewystępujący wcześniej identyfikator z rozliczoną co najmniej jedną jednostką produktu refundowanego.

Dokonano ponadto analizy udziałów poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby dostępnych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014–2021 [63]. Zaobserwowano trend odnośnie zmian polegających na malejącym udziale wszystkich interferonów beta oraz octanu glatirameru, na rzecz rosnących udziałów teryflunomidu i przede wszystkim fumaranu dimetylu; na względnie stałym poziomie pozostał udział peginterferonu [63].



**Rysunek 4. Zmiany w udziale w refundacji poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2021, przedstawione w Analizie weryfikacyjnej [63].**

U pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w pierwszej połowie 2021 roku największy udział odnotowano dla fumaranu dimetylu, który stosowano u niemal połowy pacjentów. Drugie pod względem częstości stosowania były ogólnie interferony, stosowane u 1/3 pacjentów [63]. Podobnie, w latach 2022-2023 udział octanu glatirameru był najwyższy spośród wszystkich leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29 [89], [90].

Najnowsze dane dotyczące wykorzystanie poszczególnych DMT, stosowanych w ramach programu lekowego B.29, przedstawiono na podstawie danych z Uchwały Rady NFZ [89], [90] w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Liczba pacjentów, u których zastosowano poszczególne leki modyfikujące przebieg choroby w ramach programu lekowego B.29 [89], [90].**

	2022 rok	I połowa 2023 roku
<b>Ofatumumab</b>	<b>156</b>	<b>1 828</b>
<b>Okrelizumab</b>	<b>549</b>	<b>1 501</b>
<b>Interferon beta-1a</b>	1 219+869	1055+688
<b>Interferon beta-1b</b>	2 218	1840
<b>Fumaran dimetylu</b>	9 370	8 695
<b>Kladrybina</b>	80	205
<b>Octan glatirameru</b>	2 031	1 720
<b>Peginterferon beta-1a</b>	432	389
<b>Ponesimod</b>	1	144
<b>Ozanimod</b>	46	629
<b>Teryflunomid</b>	2 238	2 056
<b>Natalizumab</b>	684	740
<b>Fingolimod</b>	468	652
<b>Alemtuzumab</b>	2	6

Należy zaznaczyć, że w latach 2022-2023 znacznie wzrosła liczba pacjentów stosujących przeciwciała anty-CD20, tj. okrelizumab i ofatumumab, a także ozanimod i ponesimod, co zapewne było spowodowane rozpoczęciem ich refundacji. Należy zaznaczyć, że na dane z lat 2019-2021 mogła znacznie wpłynąć pandemia COVID-19, i początkowo niejasne sposoby postępowania z pacjentami z SM, leczonymi DMT w kontekście wpływu tych leków na układ immunologiczny.

W momencie włączenia do programu lekowego, tj. do leczenia DMT u około 56,8% pacjentów występują <10 zmian w badaniu MRI, u 38,4% - 10-20 zmian w MRI, a u 4,8% - >20 zmian w MRI [41].

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

### 2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Nie istnieje leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego, zatem choroba ta generuje koszty przez całe życie pacjenta, szczególnie, że dotyczy najczęściej osób młodych, w wieku produkcyjnym [109].

Stwardnienie rozsiane, podobnie jak każda jednostka chorobowa, generuje następujące kategorie kosztów:

- bezpośrednio:
  - medyczne, takie jak koszty leków, konsultacji lekarskich, opieki pielęgniarskiej, hospitalizacji czy badań diagnostycznych;
  - niemedyczne - wynikające z procesu leczenia, ale nie bezpośrednio związane z terapią takie jak np. koszty transportu sanitarnego;

- pośrednie - związane z utratą produktywności przez chorego, wynikające z przebywania na zwolnieniu lekarskim, częściowym lub trwałym inwalidztwem, utratą dochodów, a także koszty opieki nad pacjentem ponoszone przez członków jego rodziny;
- niewymierne - związane z cierpieniem, bólem, prowadzące niejednokrotnie do znacznego obniżenia jakości życia pacjenta [110].

Kosztami obciążone jest zarówno państwo poprzez finansowanie leczenia, jak również sam pacjent oraz jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych, a nierzadko również w związku z utratą pracy [91]. Zapotrzebowanie na świadczenia medyczne a tym samym koszty są różnicowane i zależą między innymi od przebiegu choroby, w tym występujących objawów i ich nasilenia.

Początkowo koszty dotyczą głównie diagnozowania i leczenia, natomiast w późniejszym okresie dominują koszty pośrednie, związane z opieką socjalną, rehabilitacją i utratą lub rezygnacją z pracy [91].

#### *Koszty bezpośrednie stwardnienia rozsianego*

Świadczenia opieki zdrowotnej finansowane ze środków publicznych obejmują świadczenia zdrowotne – wszelkie czynności służące zachowaniu, ratowaniu, przywracaniu i poprawie zdrowia oraz inne działania medyczne wynikające z procesu leczenia lub odrębnych przepisów, jak również świadczenia zdrowotne rzeczowe czyli leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne (w tym protezy, ortezy, szkła okularowe itp.) związane z procesem leczenia [92].

W raporcie z 2021 roku, oszacowano liczbę chorych ze stwardnieniem rozsianym, korzystających ze świadczeń innych niż rozliczane w ramach programu lekowego, wraz z wartością tych świadczeń.

**Tabela 10. Liczba chorych na SM korzystających ze świadczeń innych niż rozliczane w programach lekowych, liczba tych świadczeń, wartość ich refundacji, wydatki na pacjenta – dane z Raportu , za lata 2018-2021 [92].**

Rok	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Wartość refundacji świadczeń (mln zł)	Wydatki w przeliczeniu na pacjenta (zł)
<b>2018</b>	43 677	557 569	124,76	2 856,42
<b>2019</b>	42 504	625 944	139,46	3 281,10
<b>2020</b>	42 390	604 510	140,35	3 310,92
<b>2021 (pierwsze 5 miesięcy)</b>	35 820	298 120 715 488* (oszacowanie w skali roku)	52,87	1475,99

\*na podstawie danych z 5 pierwszych miesięcy

Co istotne, w roku 2020 nastąpił 3,5% spadek ogólnej ilości świadczeń (poza programami lekowymi) udzielonych pacjentom cierpiącym na stwardnienie rozsiane, spowodowany pandemią COVID-19.

Wyniki za pierwsze 5 miesięcy roku 2021 wskazują, że w 2021 roku prawdopodobne jest odwrócenie trendu i wzrost ilości udzielonych świadczeń o 14,3% w stosunku do roku 2019 [92].

Zestawienie kosztów poszczególnych kategorii świadczeń udzielanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym przedstawiono w poniższej tabeli.

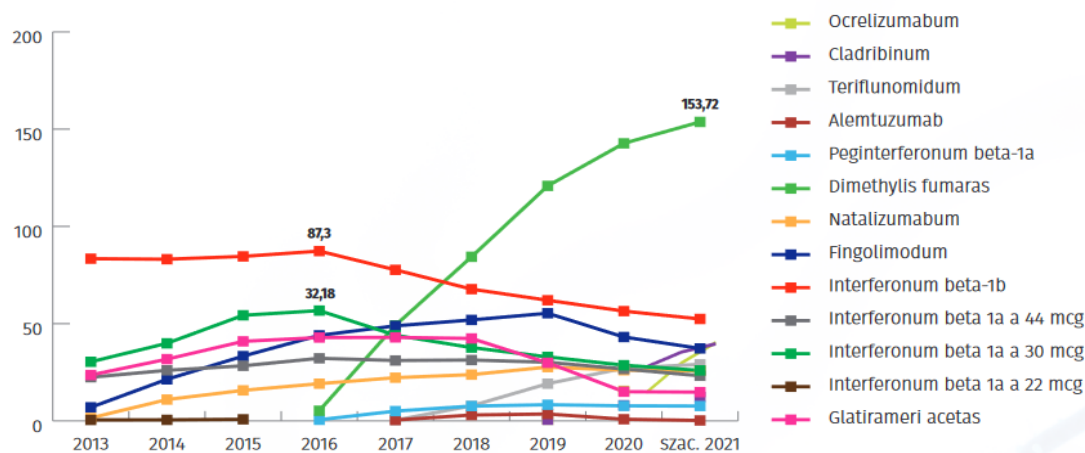
**Tabela 11. Średnie wartość świadczeń udzielanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym oraz wartość tych świadczeń – dane z Raportu , za lata 2018-2021 [92].**

Rok	2018	2019	2020	2021 (dane szacunkowe na podstawie danych za 5 miesięcy)
<b>Średnia wartość świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zł)</b>	128,06	139,28	150,90	123,86
<b>Pacjenci korzystający z leczenia szpitalnego</b>	19 241	20 315	20 050	20 050
<b>Wartość hospitalizacji chorych na SM (zrealizowanych w oddziałach wszystkich specjalności) [mln zł]</b>	71,93	76,18	68,81	62,33
<b>Pacjenci korzystający z rehabilitacji</b>	10 851	11 807	10 190	7 170
<b>Wartość świadczeń z zakresu rehabilitacji, udzielonych chorym na SM [mln zł]</b>	21,52	32,1	33,21	28,1
<b>Pacjenci korzystający z pozostałych świadczeń*</b>	2 534	2 602	2 370	1850
<b>Wartość „pozostałych świadczeń” *[mln zł]</b>	124,76	139,46	140,35	126,88

SM – stwardnienie rozsiane; \* opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, rehabilitacja lecznicza, świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej, opieka paliatywna i hospicyjna, leczenie stomatologiczne, lecnictwo uzdrowiskowe, pomoc doraźna i transport sanitarny, koszty profilaktycznych programów zdrowotnych finansowanych ze środków własnych Narodowego Funduszu Zdrowia, świadczenia opieki zdrowotnej kontraktowane odrębnie, zaopatrzenie w wyroby medyczne oraz ich naprawa, o których mowa w ustawie o refundacji.

Analiza danych potwierdza, że zmniejsza się liczba chorych na stwardnienie rozsiane korzystających z porad i udzielanych świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, a obserwowana tendencja pogłębiła się w 2020 roku.

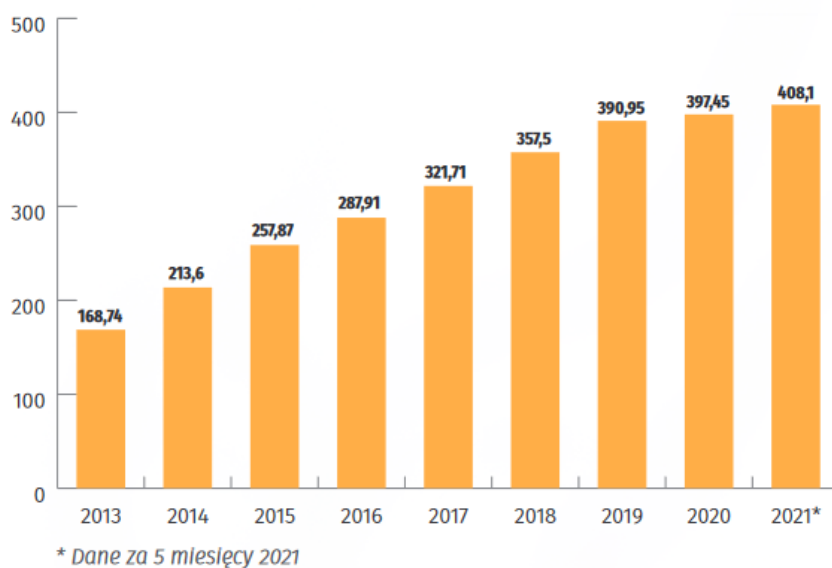
Od 2013 r. systematycznie wzrasta liczba pacjentów biorących udział w programach lekowych dedykowanych leczeniu stwardnienia rozsianego z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby. Dynamikę zmian w wartości refundacji tych leków przedstawiono na poniższym rysunku.



\* Szacunki na podstawie danych za 5 miesięcy 2021;

**Rysunek 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w programach leczenia stwardnienia rozsianego w latach 2013-2019 – dane z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92].**

Na przestrzeni lat wartość refundacji leków stosowanych w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego sukcesywnie wzrastała, od 168,74 mln zł w 2013 roku do szacunkowo 408,1 mln zł w 2021 roku. Średnia wartość refundacji w przeliczeniu na pacjenta z SM w 2019 roku została oszacowana na 23 099 zł [92].



\* Dane za 5 miesięcy 2021

**Rysunek 6. Wartość refundacji leków modyfikujących przebieg choroby refundowanych w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego w latach 2013-2021 (w mln zł) – dane z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92].**

### *Koszty pośrednie*

W raporcie opracowanym w 2018 roku przez ekspertów Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie [91] oszacowano, że w Polsce wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosły od około 256 mln zł w 2012 r. do około 296 mln zł w 2015 roku; dominującą pozycję stanowiły wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, które w 2015 roku pobierało 19,3 tysięcy osób (łączna kwota około 267 mln zł); przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w skali 2015 roku wyniosła około 14 tysięcy zł. Ponadto:

- liczba dni absencji chorobowej z tytułu SM wyniosła 250 tysięcy dni w 2016 roku;
- w zależności od przyjętej metody szacowania kapitału ludzkiego, chorzy na SM generowali koszty pośrednie na poziomie 199,26-516,71 mln zł w 2015 roku [91].

W Polsce, w ramach przekrojowego badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2015-2016 oszacowano obciążenie stwardnieniem rozsianym, w tym w zakresie kosztów, zdolności do pracy, jakości życia oraz nasilenia objawów choroby. W badaniu udział wzięło 411 polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, głównie osoby młode, spośród których 94% była w wieku przedemerytalnym (mediana wieku 40 lat). Dominującą postacią stwardnienia rozsianego było RRMS, zdiagnozowane u 63,7% chorych. Pomimo, że 59% ankietowanych pracowało, to żaden z nich nie pracował na pełen etat:

- 32,3% pacjentów nie pracowało w ogóle z powodu choroby;
- 25,3% otrzymywało rentę inwalidzką.

Aż 74% osób niepracujących wskazało, że powodem niepodjęcia pracy było stwardnienie rozsiane. Spośród osób z ciężką postacią choroby:

- zaledwie 17% pracowało;
- aż 76,6% przebywało na rencie.

Powyższe wyniki wskazują, że większe nasilenie objawów choroby ogranicza możliwość wykonywania pracy zarobkowej [95].

### *Koszty niewymierne*

Chorzy na stwardnienie rozsiane muszą zmagać się z uciążliwymi oraz nieprzewidywalnymi objawami choroby, działaniami niepożądanymi występującymi w czasie stosowanego leczenia oraz z pogarszającym się poziomem sprawności fizycznej. Wszystkie te czynniki mają wpływ na ogólną kondycję psychiczną pacjenta oraz na jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Wśród społecznych konsekwencji stwardnienia rozsianego można wymienić: występowanie stanów depresyjnych/obniżenia nastroju lub depresji u chorych, utratę pracy, obniżenie dochodów, rezygnację z posiadania potomstwa, konieczność zmiany planów życiowych, pojawienie się problemów w związkach czy w relacjach z partnerami, rodziną i najbliższym otoczeniem, rezygnację z hobby czy ograniczenie samodzielności w

wykonywaniu codziennych czynności, jak również większą skłonnością do skrajnych zachowań takich jak podejmowanie prób samobójczych [91], [93].

W badaniu ankietowym [95] za najbardziej uciążliwe objawy choroby 84% pacjentów uznało zmęczenie, 42% obniżony nastrój, 38% trudności w myśleniu, 36% ból i 13% utrudnioną mobilność. Zgodnie z oczekiwaniami, trudności wzrastały wraz z postępem i nasileniem choroby. Problem z samoopieką dotyczył tylko pacjentów z ciężkim SM, podczas gdy ból/dyskomfort i lęk/depresja występowały już na wczesnych etapach choroby.

#### *Obciążenie ekonomiczne a stopień nasilenia choroby*

W ankietowym badaniu przekrojowym przeprowadzonym w 16 krajach europejskich (w tym w Polsce) [58] oszacowano, że średnie koszty SM wyniosły 22 800 € parytetu siły nabywczej (PPP) w przypadku łagodnego przebiegu SM, 37 100 € PPP w przypadku umiarkowanego nasilenia i 57 500 € PPP w przypadku SM o ciężkim nasileniu; a opieka zdrowotna stanowiła odpowiednio 68%, 47% i 26% tych kosztów.

Średnie całkowite roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta z łagodnym stwardnieniem rozsianym zostały oszacowane na 48 700 PLN, z umiarkowanym SM 59 200 PLN, a przypadku ciężkiej postaci SM były one najwyższe i wynosiły 81 600 PLN. Średni koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na około 3 900 PLN. W przypadku pacjentów z wynikiem w skali EDSS >6 pkt., 53% chorych wymagało pomocy rodziny przez średnio 14,1 dni w miesiącu i 5,1 godziny dziennie [95].

Realne koszty i obciążenia społeczne związane ze stwardnieniem rozsianym oceniono m.in. w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Fundację Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami z Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2017 roku wśród 410 chorych na stwardnienie rozsiane [91]. Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenie społeczne [91].**

Oceniany parametr	Odsetek wśród chorych			
	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS
<b>Stopień niepełnosprawności w skali EDSS od 4,0-6,5 i powyżej</b>	64,3%	43,8%	50%	<b>19,9%</b>
<b>Brak aktywności zawodowej z powodu MS</b>	83,3%	68,4%	66,7%	<b>66,3%</b>
<b>Konieczność stałej opieki</b>	62,5%	40,6%	83,3%	<b>20,7%</b>
<b>Konieczność korzystania z opieki formalnej</b>	12,5%	18,8%	16,7%	<b>3,3%</b>

Wyniki badania wskazują, że w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u 19,9% chorych stwierdzono najwyższe stopnie niepełnosprawności, 66,3% chorych nie pracowało zawodowo



z powodu choroby, 20,7% wymagało stałej opieki u 3,3% konieczne było zapewnienie opieki formalnej [91].

#### *Nowoczesne terapie a obciążenie społeczne i ekonomiczne stwardnieniem rozsianym*

Nowoczesne terapie skutecznie spowalniają rozwój choroby, pozwalają utrzymać samodzielność, wydłużają aktywność zawodową, poprawiają jakość życia pacjentów i ich bliskich, a także zmniejszają koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych (NFZ, ZUS) oraz pomocy społecznej, na co wskazują dane z Raportu „Optymalizacja opieki nad pacjentami z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (SPMS) w Polsce” opracowanego w 2020 roku [94]. Inwestycje pozwalające na rozszerzenie dostępu do nowoczesnych terapii jak również poprawa organizacji systemu opieki zdrowotnej w Polsce przyniosły zahamowanie postępu niepełnosprawności oraz zwiększenie aktywności społecznej oraz produktywności pacjentów aktualnie leczonych w programach lekowych, zatem inwestycja w leczenie stwardnienia rozsianego jest opłacalna [94].

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

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

Porównując dane z roku 2019 (226 tysięcy dni) do 2015 roku (258 tysięcy dni) odnotowano obniżenie liczby dni absencji chorobowej z powodu stwardnienia rozsianego o 12% (w sumie stwierdzono mniej o 32 tysięcy dni absencji) [94].

**Podsumowując, opracowywanie, wdrażania i ułatwianie dostępu do wysoce skutecznych terapii i poprawa organizacji opieki nad pacjentami z SM może obniżyć koszty ponoszone na leczenie i opiekę nad chorymi, poprzez zahamowanie postępu niepełnosprawności. Zgodnie z rekomendacjami z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92] chorobę tę „należy włączyć do priorytetów zdrowotnych Ministra Zdrowia – jako chorobę przede wszystkim dotyczącą osób młodych, ale przy współczesnym leczeniu dającą możliwość utrzymania sprawności i aktywności zawodowej.”**

## **2.8. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZLANEGO**

Leczenie stwardnienia rozlanego to wieloletnie i wielokierunkowe postępowanie, którego nadrzędnymi celami są zahamowanie aktywności i progresji choroby oraz poprawa jakości życia pacjentów [6], [65]. Pomimo postępu w leczeniu w ciągu ostatnich lat, jest to nadal choroba nieuleczalna i obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Aktywność SM ocenia się na podstawie rocznego wskaźnika rzutów, progresji odnotowanej w badaniu MRI (liczba nowych ognisk, ich objętość i rozmieszczenie, atrofia mózgu) oraz postępu niepełnosprawności ruchowej [6], [100].

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

- leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego z zastosowaniem DMT (obecnie stosowane w Polsce w ramach programów lekowych) polega na zmniejszeniu częstości rzutów i wydłużeniu czasu remisji, co przekłada się na spowolnienie postępu niepełnosprawności;
- leczenie rzutów choroby, polegające na minimalizowaniu jego następstw;
- leczenie objawowe prowadzone przez neurologa lub innych specjalistów, polegające na łagodzeniu objawów choroby tj.: redukcji bólu, poprawie zaburzeń czynności fizjologicznych i seksualnych, redukcji spastyczności oraz zaburzeń psychicznych [9], [13], [78], [100].

Z uwagi na fakt, że wnioskowana interwencja, tj. ublituksymab, należy do leków modyfikujących przebieg choroby, w niniejszym rozdziale skupiono się na omówieniu aspektów związanych ze stosowaniem tej grupy leków. Pozostałe kierunki działania, tj. leczenie rzutów i leczenie objawowe omówiono krótko w aneksie, w rozdziale 9.2.

### **2.8.1. LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEGO STWARDNIENIA ROZLANEGO**

Podstawowym celem terapii farmakologicznej modyfikującej chorobę (DMT) jest zatrzymanie jej postępu, rozumiane jako redukcja częstości rzutów, brak progresji niepełnosprawności oraz niewystępowanie nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego [65]. Leki modyfikujące przebieg choroby są najlepszą dostępną obecnie strategią spowalniającą naturalny przebieg stwardnienia rozlanego. Wykazano, że kluczowy w leczeniu stwardnienia rozlanego jest możliwie krótki czas od diagnozy do rozpoczęcia farmakoterapii, w przypadku pacjentów z aktywną chorobą. Wykazano, że szybkie wdrożenie skutecznego leczenia modyfikującego chorobę hamuje jej progresję i gwarantuje lepsze rokowanie dla chorego w kontekście utrzymania sprawności oraz zahamowania postępowania inwalidztwa, a także poprawę jakości życia.

Aktualnie (sierpień 2024) w Europie [101] i/lub USA [102], w terapii rzutowych postaci stwardnienia rozsianego zarejestrowanych jest kilkanaście leków (substancji czynnych) modyfikujących przebieg choroby, w tym: alemtuzumab, kladrybina, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, natalizumab, okrelizumab, ozanimod, ponosimod, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ofatumumab oraz najnowszy - **ublituxymab** [1]. Ponadto we wskazaniach pozarejestracyjnych (*off-label*) stosowany bywa rytuksymab [98].

Wybór metod terapii stwardnienia rozsianego, a w szczególności RRMS jest coraz większy, stąd też podczas doboru leków należy kierować się znajomością mechanizmów ich działania, profilem bezpieczeństwa, drogą podania oraz preferencjami pacjenta [6], [97].

### **Zasadniczo leczenie DMT rozpoczyna się u pacjentów z aktywną postacią choroby pod względem klinicznym i/lub w badaniach obrazowych [5], [6], [100].**

W leczeniu modyfikującym przebieg choroby wyróżnia się 2 podstawowe schematy:

- eskalacyjny – polegający na rozpoczęciu terapii od leku pierwszej linii o niższej skuteczności, ale korzystnym profilu bezpieczeństwa. W razie niewystarczającej odpowiedzi na leczenie przechodzi się do leków o silniejszym działaniu; skuteczność terapii ocenia się po 12 miesiącach;
- indukcyjny – polegający na rozpoczęciu leczenia od silnego leku, który ma wcześniej i radykalnie zahamować postęp choroby, a dopiero później wprowadza się leczenie podtrzymujące lub w razie potrzeby podaje ponowną dawkę leku o długim okresie aktywności [100].

Istotną kwestią w przypadku leków o wysokiej skuteczności jest ich mniej korzystny profil bezpieczeństwa; zatem przy doborze leków u indywidualnego pacjenta należy wziąć pod uwagę specyficzne działania niepożądane związane z ich stosowaniem [6], [96], [97].

Odzwierciedleniem praktyki klinicznej w Polsce jest program lekowy B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”, w ramach którego refundowane są poszczególne DMT. Zgodnie z założeniami programu lekowego, DMT klasyfikowane są w zależności od linii leczenia/nasilenia choroby [5], [6], [100]:

- w ramach I linii leczenia stosowane są: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponosimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina – zasadniczo leki te można zastosować u pacjentów z RRMS z aktywnością choroby definiowaną jako wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją (w uzasadnionych przypadkach tj. działań niepożądanych, suboptymalnej odpowiedzi na leczenie czy decyzji lekarza możliwa jest zmiana leku w obrębie DMT I linii);
- w ramach II linii leczenia refundowane są: okrelizumab, fingolimod, natalizumab (w postaci dożylniej lub podskórnej), alemtuzumab, kladrybina; zasadniczo leki te stosowane są u pacjentów, u których

stwierdzono nieskuteczność leczenia DMT z I linii, definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach **oraz** co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2;

- u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (ang. *rapidly evolving severe multiple sclerosis*; RES) refundowane są: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina - zasadniczo leki te stosowane są u pacjentów z co najmniej dwoma rzutami wymagającymi leczenia sterydami powodującymi niesprawność oraz z: co najmniej jedną nową zmianą GD (+) lub co najmniej dwiema nowymi zmianami w sekwencji T2.

Dawkowanie leków modyfikujących przebieg choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Dawkowanie i droga podania aktualnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego stosowanych w Polsce [5], [78], [100].**

Lek	Dawkowanie	Droga podania
<b>Leki stosowane w I linii</b>		
<b>Ofatumumab</b>	20 mg w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie co miesiąc	podskórnice
<b>Okrelizumab*</b>	Najpierw 300 mg, a 2 tygodnie później 300 mg, a następnie 600 mg co 6 miesięcy	wlew dożylny
<b>Interferon beta-1a</b>	Zależnie od preparatu: 30 µg 1x tydzień 44 µg 3x tydzień	zależnie od preparatu: domięśniowo podskórnice
<b>Interferon beta-1b</b>	250 µg co 2 dni podskórnice	podskórnice
<b>Fumaran dimetylu</b>	240 mg 2x/dobę	doustnie
<b>Kladrybina*</b>	3,5 mg/kg masy ciała w 2 cyklach przez 2 lata doustnie	doustnie
<b>Octan glatirameru</b>	20 mg/dobę 40 mg 3x tydzień	podskórnice
<b>Peginterferon beta-1a</b>	125 µg co dwa tygodnie	podskórnice
<b>Ponesimod</b>	20 mg/dobę	doustnie
<b>Ozanimod</b>	0,92 mg/dobę	doustnie
<b>Teryflunomid</b>	14 mg/dobę	doustnie
<b>Leki stosowane w tylko II linii lub u pacjentów z wysoce aktywną, szybko postępującą postacią RRMS</b>		
<b>Alemtuzumab</b>	12 mg przez 5 dni, po 12 miesiącach 12 mg przez 3 dni	wlew dożylny
<b>Fingolimod</b>	0,5 mg/dobę	doustnie
<b>Natalizumab</b>	300 mg co 4 tygodnie	wlew dożylny
	300 mg co 4 tygodnie	podskórnice

\*może być stosowana/-y również w II linii leczenia.

Leki immunosupresyjne takie jak: mitoksantron, cyklofosfamid (używany wyjątkowo rzadko u chorych na SM), metotreksat mogą być stosowane w szczególnych sytuacjach, w ramach III linii leczenia, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego [9], [26].

## 2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZLANEGO

Zgodnie z obwieszczeniem 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., leczenie chorych na stwardnienie rozlane lekami modyfikującymi przebieg choroby jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozlane (ICD-10: G35)” [5]. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.29 powstał na skutek połączenia uprzednio obowiązujących programów lekowych: B.29 i B.46.

Zestawienie leków modyfikujących przebieg choroby refundowanych w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Zestawienie leków modyfikujących przebieg choroby, refundowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego\* w Polsce, w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZLANEGO (ICD-10 G 35)” [5].**

Lek modyfikujący przebieg choroby - substancja czynna (produkt leczniczy)	Grupa limitowa	Kluczowe kryteria włączenia dla większości leków z danej sekcji
<b>Sekcja programu lekowego, w ramach której jest refundowany dany lek modyfikujący przebieg choroby - postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia</b>		
interferon beta-1a (produkty lecznicze: Avonex®, Rebif®)	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg (Avonex) 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg (Rebif)	- rozpoznanie stwardnienia rozlanego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; - w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; - [dla kładrybiny] w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 2 rzutów klinicznych niezależnie od zmian MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; - stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 łącznie
interferon beta-1b (produkt leczniczy: Betaferon®);	1024.5, Interferonum beta 1b	
octan glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone®, Remurel®)	1061.0, Glatirameri acetat	
fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®)	1145.0, Fumaran dimetylu	
peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegriady®)	1074.3, Peginterferonum beta-1a	
teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®, Terebyo®)	1159.0, Teryflunomid	
okrelizumab (produkt leczniczy: Ocrevus®)	1201.0, Okrelizumab	
kładrybina (produkt leczniczy: Mavenclad®)	1200.0, Kładrybina	
ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®)	1257.0, Ofatumumab	
ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®)	1256.0, Ozanimod	
ponesimod (produkt leczniczy Ponvory®)	1259.0, Ponesimod	
<b>Sekcja programu lekowego, w ramach której jest refundowany dany lek modyfikujący przebieg choroby - postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia oraz szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby</b>		
natalizumab (produkt leczniczy: Tysabri®)	1116.0, Natalizumab	- rozpoznanie stwardnienia rozlanego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; - pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu
alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®)	1160.0, Alemtuzumab	
okrelizumab (produkt leczniczy: Ocrevus®) [tylko w II linii leczenia]	1201.0, Okrelizumab	

Lek modyfikujący przebieg choroby - substancja czynna (produkt leczniczy)	Grupa limitowa	Kluczowe kryteria włączenia dla większości leków z danej sekcji
Kladrybina (produkt leczniczy: Mavenclad®)	1200.0, Kladrybina	lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem lub okrelizumabem w ramach I linii leczenia lub kladrybiną w ramach I linii leczenia definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2; - szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt a oraz pkt b): a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność, b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: -- co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) lub -- co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2  W przypadku natalizumabu podawanego podskórnie wymagana jest dodatkowo nietolerancja leczenia natalizumabem i.v. (w postaci dożylny) z powodu zapalenia żył po wlewach dożylnych lub z powodu trudnego dostępu do żył.
Fingolimod (produkt leczniczy Gilenya®)	1105.0, Fingolimod	

\*w zestawieniu pominięto sekcje dotyczące leczenia postaci SPMS i PPMS, z uwagi na fakt, że rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego wskazanie dotyczy jedynie postaci RRMS.

Ponadto w terapii stwardnienia rozсіяnego w Polsce [5] refundowane są również następujące leki przeznaczone do leczenia objawowego:

- glikokortykosteroidy - metyloprednizolon (produkty lecznicze Solu-Medrol®, Meprelon®) w postaci roztworu do wstrzykiwań, refundowany w terapii zaostrzeń w przebiegu stwardnienia rozсіяnego (leczenie rzutu choroby), w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- oksybutynina (produkty lecznicze: Ditropan®, Driptane®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozсіяnego, w przypadku nietrzymania moczu; substancja refundowana w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%);
- tyzanidyna (produkty lecznicze: Sirdalud MR®, Tizanor®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozсіяnego (lek działający rozkurczowo na mięśnie szkieletowe); substancja refundowana w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%);
- toksyna botulinowa (Dysport®) w ramach programu lekowego B.57 – u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym i spastycznością kończyn (wydawana bezpłatnie).

**Ublitksymab nie jest dotychczas (sierpień 2024) refundowany w Polsce w leczeniu stwardnienia rozсіяnego jak również w jakichkolwiek innych wskazaniach [5].**

### 2.8.3. MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY I EFEKTÓW LECZENIA

Pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, w celu określenia postępu choroby.

Monitorowanie objawów RRMS i efektów leczenia polega przede wszystkim na ocenie [5]:

- aktywności rzutowej (w postaci rocznego wskaźnika rzutów);
- stanu neurologicznego pacjenta (w przypadku programu lekowego B.29, w ramach którego pacjenci z SM leczeni są lekami modyfikującymi przebieg choroby, ocena stanu neurologicznego pacjenta zalecana jest co 3-6 miesięcy w zależności od decyzji lekarza prowadzącego), w tym ocena niewydolności ruchowej chorego w skali EDSS;
- progresji zmian w OUN w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (w przypadku programu lekowego B.29, w ramach którego pacjenci z SM leczeni są lekami modyfikującymi, MRI jest zalecany po każdym 12 miesiącach leczenia – z ewentualnym podaniem kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego).

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby skalą jest **rozszerzona skala niepełnosprawności [niesprawności] ruchowej (EDSS)**, której szczegółowy opis zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 9.3.

W celu monitorowania postępu choroby wykorzystuje się również skalę MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*) [80], która powstała na podstawie analizy danych z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz danych dla grupy placebo z badań klinicznych. Skala MSFC uwzględnia trzy obszary: funkcjonowanie kończyn dolnych (w teście szybkości chodu), funkcjonowanie kończyn górnych (w teście 9-dołkowym), funkcje poznawcze (w teście dodawania ze słuchu).

Istotnym elementem monitorowania przebiegu stwardnienia rozsianego jest **ocena zmian w jakości życia chorych**. Dostępne obecnie narzędzia opierają się na ocenie psychologicznego i fizycznego funkcjonowania chorego z zastosowaniem następujących narzędzi:

- Kwestionariusza do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS; ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*);
- Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29; ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*);
- 54-elementowego Kwestionariusza do Oceny Jakości Życia w stwardnieniu rozsianym (MSQoL-54; ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life-54*);
- Skali Ciężkości Zmęczenia (FSS; ang. *Fatigue Severity Scale*);
- Krótkiego, 36-elementowego kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36-items Health Survey*) [42].



W trakcie leczenia DMT należy monitorować również bezpieczeństwo terapii, w szczególności ryzyko wystąpienia infekcji czy rzadkiego, ale potencjalnie ciężkiego działania niepożądanego – postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) [79].

## **2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

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

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące **leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (głównie postaci RRMS), opublikowane od 2018 roku**. Skupiono się przede wszystkim na aspektach dotyczących zastosowania terapii modyfikujących przebieg choroby, ponieważ interwencja wnioskowana (ublituksymab) należy do tej grupy leków.

**Tabela 15. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (sierpień 2024) opublikowanych od 2018 roku.**

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne	2016 [6] – najnowsze zidentyfikowane wytyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie DMT zaleca się u chorych z aktywną postacią SM;</li> <li>• decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta;</li> <li>• chorego należy poinformować, że może ono spowodować jedynie częściową poprawę, niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych i wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego;</li> <li>• <b>leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES) - leki te cechują odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa;</b></li> <li>• u chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zalecane leki I linii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interferon beta;</li> <li>○ octan glatirameru;</li> <li>○ fumaran dimetylu;</li> <li>○ teryflunomid;</li> <li>○ alemtuzumab (wg. EMA);</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• zalecane leki II linii (zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ natalizumab;</li> <li>○ fingolimod;</li> <li>○ alemtuzumab;</li> <li>○ mitoksantron.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>
	Sekcja SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	2019 [65]	W wytycznych odniesiono się jedynie do metod leczenia objawowego SM; nie omawiano stosowania DMT.

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
Europejskie	<p><i>European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIN/EAN)</i></p>	2018 [73]	<p>Należy oferować wczesne leczenie DMT pacjentom z aktywnym RRMS zdefiniowanym na podstawie nawrotów klinicznych i/lub aktywność choroby w MRI (zmiany aktywne – zmiany wzmacniane kontrastem; nowe lub jednoznacznie powiększające się zmiany T2 oceniane co najmniej raz w roku). Zalecenie obejmuje również pacjentów z CIS spełniających aktualne kryteria diagnostyczne dla stwardnienia rozsianego [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>W przypadku aktywnej RRMS wybór z szerokiej gamy dostępnych leków od umiarkowanie do wysoce skutecznych (interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, kladrybiny, fingolimodu, daklizumabu (lek aktualnie wycofany z obrotu), natalizumabu, okrelizumabu, alemtuzumabu) powinien zależeć od następujących czynników, określonych w dyskusji z pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących; <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenia/aktywności choroby;</li> <li>• profilu bezpieczeństwa leku;</li> </ul> </li> <li>• dostępności danego leku [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>Podczas monitorowania bezpieczeństwa terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, należy wykonywać standaryzowany rezonans magnetyczny mózgu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• corocznie w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>• częściej (co 3-6 miesięcy) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem PML (pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa JCV; pacjenci leczeni natalizumabem przez ponad 18 miesięcy);</li> <li>• u pacjentów z wysokim ryzykiem PML, u których dochodzi do zmiany farmakoterapii; w chwili zaprzestania dotychczasowego leczenia i po rozpoczęciu nowej terapii [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>W sytuacji aktywności choroby, pomimo stosowania interferonu lub octanu glatirameru, należy zaoferować pacjentom bardziej skuteczny lek [poziom rekomendacji: silny].</p> <p>W przypadku wstrzymania terapii wysoce skutecznym lekiem z powodu nieskuteczności lub względów bezpieczeństwa, należy rozważyć rozpoczęcie terapii innym skutecznym lekiem. Rozpoczynając terapię nowym lekiem, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność choroby (kliniczną i na podstawie MRI) – im wyższa aktywność, tym większa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia; <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres półtrwania i aktywność biologiczną dotychczas stosowanego leku;</li> </ul> </li> <li>• potencjalne wznowienie aktywności choroby (szczególnie po terapii natalizumabem) [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>W decyzjach dotyczących leczenia należy rozważyć możliwość wznowienia aktywności choroby, przy przerwaniu leczenia, szczególnie po terapii natalizumabem [poziom rekomendacji: słaby].</p> <p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>Siła rekomendacji: silna lub słaba.</i></p>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
	<p><i>European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)</i></p>	<p>2022 [74]</p>	<p>Na stronie internetowej organizacji zestawiono wszystkie DMT zarejestrowane do 2022 roku w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan glatirameru;</li> <li>• alemtuzumab;</li> <li>• kladrybinę;</li> <li>• fumaran dimetylu;</li> <li>• interferon beta-1a, interferon beta-1b;</li> <li>• peginterferon beta-1a;             <ul style="list-style-type: none"> <li>• fingolimod;</li> <li>• mitoksantron;</li> <li>• natalizumab;</li> <li>• okrelizumab;</li> <li>• ofatumumab;</li> <li>• ozanimod;</li> <li>• ponesimod;</li> <li>• siponimod;</li> <li>• teryflunomid.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituzumabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>Nie podano siły rekomendacji.</i></p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p>	<p>2022 [68], [69]</p>	<p>W najnowszych wytycznych NICE z 2022 roku przedstawiono informacje dotyczące przede wszystkim diagnozy SM i leczenia objawowego [68]. W kwestii rekomendacji dla poszczególnych DMT, wytyczne odsyłają do szeregu indywidualnych raportów z oceny poszczególnych DMT [69], w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• teryflunomidu;</li> <li>• fumaranu dimetylu;</li> <li>• interferonu beta;</li> <li>• octanu glatirameru;</li> <li>• okrelizumabu;</li> <li>• kladrybiny;</li> <li>• peginterferonu;</li> <li>• ofatumumabu;</li> <li>• ozanimodu;</li> <li>• ponesimodu;</li> <li>• fumaranu diroksymelu.</li> <li>• alemtuzumabu (dla postaci wysoce aktywnej RRMS);</li> <li>• natalizumabu (dla postaci wysoce aktywnej RRMS);</li> <li>• fingolimodu (dla postaci wysoce aktywnej RRMS).</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>
Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	2023 [70]	<p><b>W wytycznych wymieniono następujące DMT stosowane w leczeniu RRMS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>leki przypisane do kategorii skuteczności 1 (tj. względnie zmniejszające częstości rzutów w porównaniu z placebo o 30–50%):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interferony beta;</li> <li>○ octan glatirameru i biosymilary;</li> <li>○ fumaran dimetylu i fumaran diroksymelu;</li> <li>○ teryflunomid;</li> </ul> </li> <li>• <u>leki przypisane do kategorii skuteczności 2 (tj. względnie zmniejszające częstości rzutów w porównaniu z placebo o 50–60%):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ modulatory receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P): fingolimod, ozanimod, ponesimod;</li> <li>○ kładrybina;</li> <li>• siponimod (brak przydziału);</li> </ul> </li> <li>• <u>leki przypisane do kategorii skuteczności 3 (tj. redukujące wskaźnik rzutów &gt; 60% w porównaniu z placebo lub &gt; 40% w porównaniu z substancjami z kategorii 1):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przeciwciała anti-CD20: okrelizumab, ofatumumab, rytuksymab i <b>ublituksymab</b>.</li> <li>○ alemtuzumab.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>W wytycznych zaliczono ublituksymab do najwyższej, 3 kategorii skuteczności w leczeniu RRMS.</b></p> <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatioprynę należy stosować wyłącznie jako lek rezerwowy w RRMS. U pacjentów, którzy mają stabilny przebieg leczenia azatiopryną (klinicznie i w badaniu MRI), terapię można kontynuować, jeśli czas trwania terapii nie przekracza 10 lat;</li> <li>• metotretksat i cyklofosfamid należy stosować u osób chorych na stwardnienie rozsiane jedynie wtedy, gdy cierpią one również na inną chorobę wymagającą ich stosowania;</li> <li>• w przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej mitoksantron, należy zapewnić przeprowadzanie co najmniej raz w roku badań echokardiograficznych i laboratoryjnych badań chemicznych przez okres co najmniej pięciu lat.</li> </ul> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>
Stany Zjednoczone	American Academy of Neurology (AAN)	2018 [72]	<p><u>Ogólne informacje i rekomendacje w przypadku rozpoczęcia stosowania DMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lekarze powinni doradzać osobom z nowo zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym w sprawie konkretnych opcji leczenia DMT podczas dedykowanej wizyty terapeutycznej (poziom B);</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• lekarze muszą ustalić i uwzględnić/przeanalizować preferencje dotyczące bezpieczeństwa, drogi podania, stylu życia, kosztów, skuteczności, częstych działań niepożądanych (AE) i tolerancji przy wyborze DMT u osób chorych na stwardnienie rozsiane, u których rozważa się leczenie DMT (poziom A);</li> <li>• lekarze powinni doradzić osobom chorym na stwardnienie rozsiane, że DMT są przepisywane w celu ograniczenia nawrotów i aktywności nowych zmian chorobowych w badaniu MRI. DMT nie są przepisywane w celu złagodzenia objawów u osób chorych na stwardnienie rozsiane (poziom B);</li> <li>• lekarze powinni oferować DMT osobom z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, u których niedawno wystąpiły nawroty kliniczne lub wykazano aktywność choroby w badaniu MRI (poziom B);</li> <li>• z uwagi na częstość występowania działań niepożądanych, nie zaleca się stosowania mitoksantronu u pacjentów z MS, o ile korzyści z terapii nie przeważają nad ryzykiem (poziom B),</li> <li>• u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub natalizumabu (poziom B),</li> <li>• należy rozważyć stosowanie azatiopryny lub kładrybiny u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C),</li> <li>• można rozważyć leczenie natalizumabem u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 tylko w sytuacji, gdy jest realna szansa uzyskania korzyści z leczenia uwzględniając ryzyko wystąpienia PML (poziom C).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Zgodnie z wytycznymi w przypadku zmiany stosowanej terapii DMT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć zmianę terapii DMT, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi okres czasu dla osiągnięcia pełnego efektu leczenia i gdy wystąpi co najmniej 1 nawrót choroby, wystąpią co najmniej 2 nowe ogniska stwierdzone w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B),</li> <li>• należy rozważyć zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np. interferony, azatiopryna, teryflunomid), w przypadku powtarzających się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B),</li> <li>• należy poinformować pacjentów rozważających terapię natalizumabem, fingolimodem, rytuksymabem, okrelizumabem, fumaranem dimetylu o związanym z nią ryzyku wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii [PML], (poziom B),</li> <li>• należy rozważyć zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B),</li> <li>• u pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B),</li> <li>• należy sprawdzać obecność przeciwciał anti-natalizumab u osób, u których wystąpią reakcje na wlew przed kolejnym podaniem leku, lub u osób, u których wzmożyła się aktywność choroby podczas stosowania natalizumabu, należy zmienić terapię u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-natalizumab, (poziom B),</li> <li>• lekarz powinien poinformować pacjenta, rozważającego przerwanie terapii natalizumabem, o istniejącym ryzyku wznowy choroby (poziom A),</li> <li>• w przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituksymabu w leczeniu RRMS.</b></p>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p><b>Poziom A</b> - jest najsilniejszym poziomem rekomendacji i jest oznaczony za pomocą czasownika „must”. Zalecenia te są rzadkie, ponieważ opierają się na dużym zaufaniu do dowodów i wymagają zarówno dużych korzyści, jak i niskiego ryzyka;</p> <p><b>Poziom B</b> - odpowiada czasownikowi „powinien”. Takie zalecenia są bardziej powszechne, ponieważ wymagania są mniej rygorystyczne, ale nadal opierają się na dowodach i profilu korzyści i ryzyka.</p> <p><b>Poziom C</b> - który odpowiada terminowi „pomocne”, reprezentuje najniższy dopuszczalny poziom zaleceń, jaki AAN uważa za przydatny w zakresie praktyki klinicznej i może uwzględnić najwyższy stopień zróżnicowania praktyki.</p>
	<b>National Multiple Sclerosis Society (NMSS)</b>	<b>2023 [75]</b>	<p>W broszurze dotyczącej leczenia SM zaznaczono, że decyzja o przyjęciu DMT powinna być decyzją podejmowaną wspólnie przez pacjenta i lekarza.</p> <p>Do zarejestrowanych DMT w leczeniu SM do 2023 roku należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki stosowane w postaci iniekcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ interferon beta-1a, interferon beta-1b; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ octan glatirameru;</li> <li>○ ofatumumab;</li> </ul> </li> <li>○ peginterferon beta-1a;</li> </ul> </li> <li>• leki doustne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ teryflunomid;</li> <li>○ fumaran monometylu; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fingolimod;</li> <li>○ kladrybina;</li> <li>○ siponimod;</li> <li>○ ponesimod;</li> <li>○ fumaran dimetylu;</li> <li>○ fumaran diroksymelu; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ozanimod;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• leki stosowane w postaci dożylnych infuzji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>ublituksymab</b>;</li> <li>○ alemtuzumab;</li> <li>○ mitoksantron;</li> <li>○ okrelizumab;</li> <li>○ natalizumab.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>W broszurze nie podano siły rekomendacji.</i></p> </li></ul>
<b>Australia</b>	<b>Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)</b>	<b>2022 [76]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednorazowo stosuje się jeden DMT, nie udowodniono żadnych korzyści z terapii skojarzonej. Program świadczeń farmaceutycznych obejmuje tylko DMT dla chorych z RRMS. Zaleca się do stosowania: interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, siponimod, ozanimod, kladrybinę, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab.</li> </ul>



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p>W leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego stosuje się kortykosteroidy. Ogólnie stosuje się dożylny metyloprednizolon, chociaż wykazano, że doustny metyloprednizolon ma podobną skuteczność.</p> <p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituxymabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>
Kanada	Canadian MS Working Group	2020 [71]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>wszystkich pacjentów z rzutową postacią MS należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia DMT wkrótce po postawieniu diagnozy, aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia niepełnosprawności:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>wśród dostępnych w Kanadzie leków I rzutu w leczeniu rzutowego SM znajdują się:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ octan glatirameru;</li> <li>○ interferon β-1a, interferon β-1b;</li> <li>○ teryflunomid;</li> <li>○ fumaran dimetylu.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <u>wśród dostępnych w Kanadzie leków w II linii leczenia znajdują się (niektóre z nich mogą być również zastosowane w leczeniu I rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub o agresywnym szybko rozwijającym się przebiegu):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fingolimod;</li> <li>○ kladrybina;</li> <li>○ natalizumab;</li> <li>○ okrelizumab;</li> <li>○ alemtuzumab.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Z uwagi na datę publikacji, w wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania ublituxymabu w leczeniu RRMS.</b></p> <p><i>W wytycznych nie podano siły rekomendacji.</i></p>

DMT – lek modyfikujący przebieg choroby; SM – stwardnienie rozsiane; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów z aktywnością kliniczną i radiologiczną RRMS należy rozpocząć stosowanie DMT. Dobór odpowiedniego DMT powinien być przeprowadzony indywidualnie, z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta, chorób współistniejących, skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, nasilenia i aktywności choroby oraz przestrzegania zaleceń i preferencji poszczególnych pacjentów co do drogi podania leku [6], [73], [72], [71].

Zgodnie z polskimi wytycznymi z 2016 roku leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru (interferonów, octanu glatirameru, teryflunomidu czy fumaranu dimetylu), pozostawiając leki drugiej linii (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab) dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES) [6]. Podobne postępowanie zalecają wytyczne europejskie *European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology* z 2018 roku [73], wytyczne brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* z 2022 roku [68], [69] oraz wytyczne *Canadian MS Working Group* z 2020 roku [71].

Najnowsze wytyczne niemieckiego *Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2023 roku* [70] klasyfikują DMT na 3 kategorie skuteczności:

- 1 kategorię, odnoszącą się do DMT względnie zmniejszających częstości rzutów w porównaniu z placebo o 30–50%, obejmującą: interferony, octan glatirameru i biosymilary, fumaran dimetylu i diroksymelu oraz teryflunomid;
- 2 kategorię, odnoszącą się do DMT względnie zmniejszających częstości rzutów w porównaniu z placebo o 50-60%, obejmującą: fingolimod, ozanimod, ponesimod oraz kladrybinę;
- 3 kategorię, odnoszącą się do DMT o najwyższej skuteczności, tj. redukujących wskaźnik rzutów > 60% w porównaniu z placebo lub > 40% w porównaniu z substancjami z kategorii 1, obejmującą: natalizumab, alemtuzumab oraz przeciwciała anti-CD20 (okrelizumab, ofatumumab, rytuksymab i ublituksymab).

**Ublituksymab wymieniono jako jedną z opcji leczenia pacjentów z RRMS w broszurze *National Multiple Sclerosis Society* z 2023 roku [75] oraz w najnowszych niemieckich wytycznych *Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2023 roku* [70]. Co istotne, wnioskowaną interwencję zaliczono do trzeciej, najwyższej kategorii skuteczności.**

## **2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM**

Pomimo dostępności kilkunastu leków modyfikujących przebieg choroby wciąż istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania nowych leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym.

Potrzeba ta została sformułowana w „Stanowisku polskich ekspertów klinicznych w sprawie miejsca wysoko efektywnych terapii w modelu leczenia stwardnienia rozsianego z 2022 roku”, zawierającym postulat o potrzebie włączenia **terapii wysoko efektywnych do pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, co pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego poprzez zahamowanie procesu powstawania zmian patologicznych w centralnym układzie nerwowym**, przy zachowaniu wysokiego profilu bezpieczeństwa oraz na zapewnienie wysokiej jakości życia pacjenta [77].

Co istotne, terapie o wysokiej skuteczności mogą być podawane rzadziej niż terapie podstawowe, **co wpływa na łatwiejsze przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów i tym samym osiąganie lepszych wyników leczenia. Ponadto** włączenie wysoko efektywnych terapii do pierwszej linii leczenia RRMS pozwoli na odciążenie polskiego systemu opieki zdrowotnej. **Wysoka skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa wysoko efektywnych terapii w porównaniu do terapii podstawowych (tj. leków o umiarkowanej skuteczności) zredukuje koszty leczenia zaostrzeń choroby, których będzie istotnie mniej, zminimalizuje koszty leczenia działań niepożądanych, a także zmniejszy częstotliwość wizyt w szpitalu i ambulatorium [77].**

**Zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych, w tym wysoce skutecznych terapii już od pierwszej linii leczenia jest więc kluczowe, ponieważ przy doborze leków modyfikujących przebieg choroby uwzględnia się charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń. Dzięki umożliwieniu dostępu do licznych DMT w RRMS, lekarz prowadzący może dostosować plan leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie, tak aby zmaksymalizować korzyści z terapii [96].**

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ublituksymabu (produkt leczniczy Briumvi®, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [1].

Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym (składającym się łącznie z 1322 aminokwasów, spośród których 62,8% stanowią ludzkie aminokwasy, a 37,2% - mysie), skierowanym selektywnie przeciwko komórkom z ekspresją antygenu CD20, który jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci. Antygen CD20

nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lizę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B [1], [81].

Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu, co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne [1].

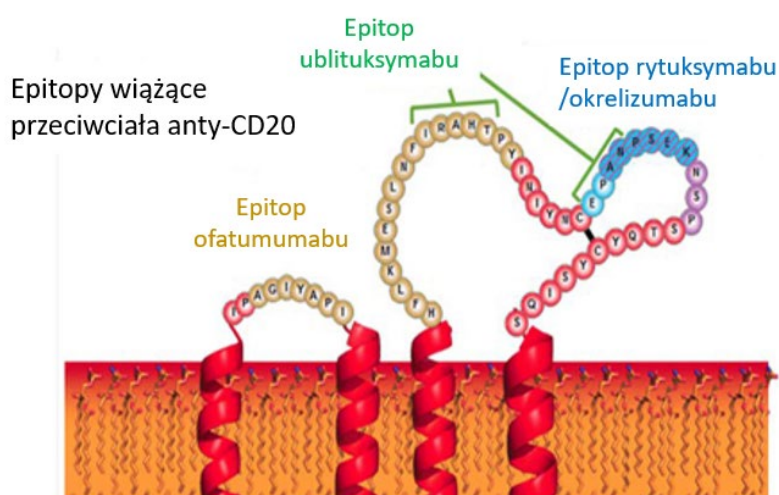
W poniższej tabeli przedstawiono porównanie właściwości ublituksymabu i innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. **Należy zaznaczyć, że pomimo działania na antygen CD20, poszczególne przeciwciała anti-CD20 różnią się pomiędzy sobą strukturą oraz rodzajem generowanej cytotoksyczności, zatem każdy z tych leków posiada pewne unikalne właściwości** [83], [84].

**Tabela 16. Różnice pomiędzy ublituksymabem a innymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD-20 stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego [1], [5], [84], [268], [269].**

	Ublituksymab	Okrelizumab	Ofatumumab	Rytuksymab
<b>Struktura</b>	Glikozymodyfikowana, chimeryczna IgG1	Humanizowany IgG1	W pełni ludzka IgG1	Chimeryczna IgG1
<b>Humanizowany % cząsteczki</b>	65%	>90%	100%	65%
<b>Epitop na powierzchni CD20</b>	155-159 i 168-171 na dużej pętli	168-175 na dużej pętli	74-80 na małej pętli i 145-161 na dużej pętli	168-175 na dużej pętli
<b>Główny mechanizm działania</b>	ADCC	ADCC	CDC	CDC
<b>Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC)</b>	+++++	+++	++	+
<b>Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (CDC)</b>	++	+	+++++	+++
<b>Dawkowanie</b>	150 mg w 1. dniu, 450 mg w 15. dniu, a następnie 450 mg co 24 tygodnie	300 mg w 1. i 15. dniu, a następnie 600 mg co 6 miesięcy	20 mg w 1., 7. i 14. dniu, a następnie co 4 tygodnie	500-1000 mg (czasami dodatkowe 1000 mg jest podawane po 2 tygodniach) co 6 miesięcy
<b>Droga podania</b>	Dożylna	Dożylna	Podskórnie	Dożylna
<b>Czas infuzji (kolejnych infuzji)</b>	1 godzina	3,5 godziny, 2 godziny w protokole krótkiej infuzji	-	2,5-3,5 godziny, 2-3 godziny w protokole krótkiej infuzji
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	Jeszcze nierefundowany	Refundowany	Refundowany	Nierefundowany

**Czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20. Ponadto po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach jest natomiast możliwość stosowania dowolnej drogi (doustnej, dożylniej, podskórnej, domięśniowej) w celu premedykacji, co również wyróżnia wnioskowaną interwencję od innych przeciwciał anti-CD20 [1], [5], [84], [268], [269].**

**Co istotne, ublituksymab celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab [83], [84].**



**Rysunek 7. Porównanie wiązania się ublituksymabu, ofatumumabu, okrelizumabu i rytuksymabu z epitopami na cząsteczce CD20 [83].**

Ublituksymab (po rozcieńczeniu) jest przeznaczony do podawania w postaci w infuzji dożylniej. Infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, którzy mają dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego do leczenia ciężkich reakcji, takich jak poważne reakcje związane z infuzją [1].

#### Dawkowanie ublituksymabu

- pierwsza i druga dawka: pierwsza dawka jest podawana jako 150 mg infuzja dożylna ublituksymabu (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później;
- kolejne dawki: podawane jako pojedyncze infuzje dożylne 450 mg ublituksymabu co 24 tygodnie. Pierwszą z kolejnych dawek 450 mg ublituksymabu należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji.

Należy zachować minimalny odstęp 5 miesięcy pomiędzy dawkami ublituksymabu [1].

Przed każdą dawką ublituksymabu konieczne jest podanie premedykacji, w celu zmniejszenia reakcji związanych z infuzją [1].

Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) został dopuszczony do obrotu:

- przez EMA (Europejską Agencją ds. Leków) na terenie Unii Europejskiej w maju 2023 roku, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [1];
- przez FDA (amerykańską Agencję Żywności i Leków) w listopadzie 2022 roku w leczeniu rzutowych postaci stwardnienia rozsianego, w tym izolowanego zespołu, choroby rzutowo-remisyjnej i aktywnej choroby wtórnie postępującej, u dorosłych pacjentów [82].

Populacja wnioskowana jest nieznacznie węższa od zarejestrowanej, tj. obejmuje jedynie pacjentów z RRMS, analogicznie jak w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.29 [5], do którego włączani są pacjenci z aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (kryterium wykluczenia stanowi przejście w postać wtórnie postępującą).

### **Kluczowe dane z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ublituksymabu w leczeniu pacjentów z RRMS**

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ublituksymabu oceniono w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy, o identycznej metodyce, o akronimach ULTIMATE I i ULTIMATE II. Do badań tych kwalifikowano dorosłych pacjentów z rzutowym stwardnieniem rozsianym (RMS) z co najmniej dwoma rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat, lub jednym rzutem w ciągu ostatniego roku lub obecnością zmiany GD+ w ciągu ostatniego roku (zmianami w MRI charakterystycznymi dla stwardnienia rozsianego) i EDSS między 0 a 5,5 włącznie [1], [85].

Chorych przydzielono losowo do dwóch grup:

- grupy badanej (N=545 w obu badaniach), leczonej ublituksymabem podawanym dożylnie, zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL Briumvi® (jednocześnie stosowano placebo imitujące teryflunomid);
- grupy kontrolnej (N=544 w obu badaniach), stosującej teryflunomid w dawce 14 mg, doustnie (jednocześnie stosowano placebo imitujące ublituksymab) [1], [85].

Okres leczenia wynosił 95 tygodni, a mediana okresu obserwacji - 96 tygodni [1], [85].

Ogółem około 98% pacjentów włączonych do badań miało RRMS, a zaledwie 2% - SPMS, a w zależności od grupy i badania od 51-60% chorych nie stosowało wcześniej leków modyfikujących przebieg choroby.

Średnia liczba rzutów w ciągu 12 miesięcy poprzedzających udział w badaniu wynosiła około 1,3 [1], [85].

**Wykazano, że zastosowanie ublituksymabu w porównaniu z teryflunomidem wiąże się z:**

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

- o większą redukcją rocznego wskaźnika rzutów (ARR) (o 59% w badaniu ULTIMATE 1 i o 49% w badaniu ULTIMATE 2);
- o większym prawdopodobieństwem braku aktywności choroby (tj. spełnienia kryteriów NEDA - ang. *No Evidence of Disease Activity*);
- o większą redukcją średniej liczby zmian GD+;
- o większą redukcją średniej liczby nowych i/lub nowo powiększających się zmian w sekwencji T2;

• **brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:**

- o prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej 3-miesięcznej i 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności;
- o zmian średniej objętości mózgu [1], [85].

**Uwzględniając sumaryczne wyniki z obu badań ULTIMATE 1 i 2, ublituksymab można zatem zaklasyfikować jako lek o wysokiej skuteczności, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez ang. *Association of British Neurologists* z 2015 roku [86], wg których leki, które umożliwiają redukcję ARR o  $>50\%$  można uznać za preparaty o wysokiej aktywności klinicznej.**

Najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania ublituksymabu były reakcje związane z infuzją (45,3%) oraz zakażenia (55,8%) [1], [85]. Niemniej jednak odsetek pacjentów z zakażeniami (infekcjami) był porównywalny z grupą kontrolną leczoną teryflunomidem. Reakcje związane z wlewem po zastosowaniu ublituksymabu miały przeważnie łagodne do umiarkowanego nasilenie i zmniejszały się wraz z kolejnymi dawkami, pomimo zwiększenia szybkości przepływu infuzji po pierwszym wlewie [1], [85].

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

**Podsumowując, stosowanie ublituksymabu w populacji pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (głównie RRMS) wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z aktywnym komparatorem – teryflunomidem. Wysoka skuteczność kliniczna analizowanej interwencji polega na znacznej redukcji kluczowego punktu końcowego, tj. rocznego wskaźnika rzutów, a także surogatowych punktów końcowych, takich jak**



**redukcja liczby zmian w MRI świadczących o aktywnym stanie zapalnym. Profil bezpieczeństwa ublituksymabu w analizowanej populacji jest korzystny, przy czym należy stosować premedykację w celu zapobiegania reakcjom związanym z infuzją przed podaniem leku. W przeciwieństwie do innych przeciwciał anti- CD20 podawanych dożylnie, czas infuzji ublituksymabu jest około 3-krotnie krótszy, po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach a premedykację można stosować dowolną drogą podania (doustną, dożylną, podskórną, domięśniową).**

**Ublituksymab stanowi więc kolejny, cenny lek modyfikujący przebieg choroby w RRMS.**

**Refundacja wnioskowanej interwencji wpisuje się w postulat polskich ekspertów klinicznych, zdaniem których dostęp do terapii wysoko efektywnych w ramach pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego pozwoli na szybkie osiągnięcie efektu klinicznego, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa oraz zapewnieniu wysokiej jakości życia pacjenta [77].**

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (ublituksymabu, produkt leczniczy Briumvi®), stosowanej w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, zgodnie z kryteriami w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym B.29 [2], brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [104] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [103], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku [104], w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla ublituksymabu stosowanego we wnioskowanej populacji wybrano substancje czynne, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich, jak i światowych wytycznych [6], [70], [71], [72], [73], [75], [76], leki modyfikujące przebieg choroby, zarejestrowane<sup>2</sup> i zalecane do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego to:

- alemtuzumab;
- fingolimod;
- fumaran dimetylu;
- fumaran diroksymelu;
- interferon beta-1a;
- interferon beta-1b;
- kladrybina;
- natalizumab;
- octan glatirameru;
- ofatumumab;
- okrelizumab;
- ozanimod;
- peginterferon;
- ponesimod;
- teryflunomid.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [103], należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [103]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [103].

Wymienione w przytoczonych wytycznych praktyki klinicznej DMT są aktualnie refundowane w Polsce, w ramach programu lekowego B.29 [5], w trzech zasadniczych sekcjach, **dla których obowiązują odrębne kryteria włączenia:**

- w I linii leczenia (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina);

---

<sup>2</sup> Rytuksymab pominięto w tym zestawieniu, ponieważ nie jest aktualnie zarejestrowany w leczeniu stwardnienia rozsianego na terenie Uni Europejskiej.

- w II linii leczenia (okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina);
- u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS) (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina).

**Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja, tj. ublituksymab, miałyby być docelowo refundowany z uwzględnieniem analogicznych kryteriów kwalifikacji, co DMT refundowane w ramach I linii leczenia, leki te powinny stanowić dla niego odpowiednie komparatory. Do I linii leczenia kwalifikowani są pacjenci we wczesnym okresie choroby [19].**

Należy zaznaczyć, że wybór komparatorów dla interwencji już refundowanych w ramach programu lekowego B.29, uzależniony od linii leczenia i aktywności wyjściowej choroby (tj. porównywanie leków stosowanych w I linii leczenia tylko względem innych leków stosowanych w tej linii leczenia) **był dotychczas uznany za zasadny i wystarczający w ocenie AOTMiT dla DMT takich jak okrelizumab [88] czy ofatumumab [87], ponesimod [64]**, które są finansowane aktualnie w analogicznej populacji jak docelowo ublituksymab.

Wybór ten jest ponadto zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej, według których przy wyborze DMT lekarz powinien kierować się indywidualną charakterystyką pacjenta, z uwzględnieniem jego chorób współistniejących, skuteczności i profilu bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, **nasilenia i aktywności choroby** oraz przestrzegania zaleceń i preferencji poszczególnych pacjentów co do drogi podania leku [6], [71], [72], [73].

Spośród leków refundowanych w ramach I linii leczenia znajdują się DMT o różnych mechanizmach działania. Biorąc pod uwagę mechanizm działania ublituksymabu oraz fakt, że jest to przeciwciało monoklonalne anty-CD-20, to spośród refundowanych leków I linii najodpowiedniejszymi komparatorami dla wnioskowanej interwencji będą inne przeciwciała anty-CD-20 tj. ofatumumab i okrelizumab – należy oczekiwać, że praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie tych dwóch DMT. Pozostałe leki finansowane w ramach I linii leczenia, tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod i kladrybina mają inny mechanizm działania i drogę podania niż wnioskowana interwencja, zatem najprawdopodobniej w niskim stopniu będą zastępowane przez ublituksymab i należy je uznać za komparatory dodatkowe.

Pozostałe leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, tj. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab zostały wykluczone z grona komparatorów dla ublituksymabu, ponieważ refundowane są w populacji pacjentów na znacznie bardziej zaawansowanym etapie choroby [19], tj. jedynie w przypadku ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby lub choroby nieodpowiadającej na leczenie

DMT z I linii, zdefiniowanej jako jednoczesne wystąpienie kryterium dotyczącego aktywności rzutowej i aktywności choroby w badaniu MRI tj. 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach **oraz** co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.

Z kolei w przypadku programu lekowego B.29 zmiana leków I linii dopuszczalna jest w sytuacji:

- a) wystąpienia objawów niepożądanych  
albo
- b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI  
albo
- c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu)  
albo
- d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;

zatem kryteria te są znacznie szersze, mniej restrykcyjne i obejmują pacjentów z łagodniejszym przebiegiem SM, niż kryteria zmiany terapii na lek z II linii leczenia.

**Podsumowując, w leczeniu pacjentów z RRMS, u których wystąpił co najmniej jeden rzut kliniczny lub co najmniej jedno nowe ognisko GD+ w ostatnim roku, a także w subpopulacji chorych, u których konieczna jest zmiana terapii w obrębie I linii leczenia, za odpowiednie komparatory do porównania z ublituxymabem (produktem leczniczym Briumvi®) uznano:**

- jako komparatory główne: ofatumumab i okrelizumab;
- jako komparatory dodatkowe: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, ozanimod, ponesimod, kladrybinę.

**Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.**

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

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

- a) w zakresie skuteczności klinicznej:
  - roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*; ARR);
  - czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;

- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne (np. wg kryteriów NEDA, ang. *no evidence of disease activity*);
- odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej/ ocena progresji niepełnosprawności ruchowej (skala EDSS, 6-minutowy test marszu - ang. *six-minute walk test* [6-MWT], skala MSFC [ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*]);
- odsetek pacjentów z poprawą niepełnosprawności;
- czas do progresji niepełnosprawności;
- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
  - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
  - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+);
  - liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych tzw. czarnych dziur (ang. *black holes*);
  - objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;
  - objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem;
  - objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych;
- atrofia mózgu (utrata objętości mózgu);
- ocena zmian w zdolnościach poznawczych;
- ocena zmian funkcji wzrokowych;
- ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL);
- b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia reakcji związanych z infuzją;
- wystąpienia zgonu.

Zgodnie z zaleceniami EMA, głównym celem leczenia modyfikującego przebieg choroby u pacjentów z RRMS jest zapobieganie i/lub modyfikacja częstości rzutów choroby, jak również zapobieganie lub opóźnianie rozwoju niepełnosprawności. Zatem jako pierwszorzędowy (główny) punkt końcowy w badaniach oceniających skuteczność DMT w leczeniu RRMS należy uwzględnić roczny wskaźnik rzutów (ARR) oraz czas do wystąpienia rzutu choroby [106]. Roczny wskaźnik rzutów definiowany jest jako łączna liczba rzutów choroby zaobserwowanych w czasie trwania leczenia, podzielona przez pacjentolata. Jest on relatywnie łatwy do oszacowania a zapobieganie występowaniu rzutów choroby obrazuje u pacjentów natychmiastową skuteczność zastosowanego leczenia [111]. Definicje rzutu mogą się różnić nieznacznie pomiędzy badaniami klinicznymi; przy czym na ogół przyjmuje się, że jest to pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które

utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji [6], [105]. Częstość rzutów obserwowana w początkowym etapie choroby uważana jest za predyktor przyszłego stopnia rozwoju niepełnosprawności [111].

W porównaniu do rocznego wskaźnika rzutów, **czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby** osiągany jest w krótszym okresie czasu, ponadto pierwszy rzut choroby jest zazwyczaj bardziej dokładnie dokumentowany niż kolejne nawroty, które brane są pod uwagę w szacowaniu rocznego wskaźnika rzutów [111].

Pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane mogą rozwijać w różnym stopniu niepełnosprawność w zakresie: fizycznym, psychicznym, zdolności widzenia czy funkcji poznawczych. Skala EDSS jest najczęściej stosowaną skalą pozwalającą na określenie **stopnia niesprawności/ niepełnosprawności ruchowej pacjenta** w 8 układach funkcjonalnych (szczegółowy opis skali EDSS przedstawiono w aneksie, w rozdz. 9.3). W badaniach klinicznych EMA zaleca zdefiniowanie z góry kryteriów progresji niepełnosprawności. Zazwyczaj progresja niepełnosprawności definiowana jest jako wzrost wyniku uzyskiwanego w skali EDSS o 0,5, przy wyjściowym EDSS >5,5 punktów lub wzrost o 1 punkt przy wyjściowym EDSS wynoszącym ≤5,5 punktów, po 3 lub 6 miesiącach [111], [106]; 6-minutowy test marszu (6-MWT), polegający na pomiarze dystansu pokonanego przez osobę badaną, chodzącą własnym tempem, w ciągu 6 minut również służy do określenia w prosty sposób sprawności motorycznej kończyn dolnych i wydolności pacjenta [108].

Złożonym punktem końcowym ocenianym od niedawna w badaniach klinicznych nad lekami modyfikującymi przebieg **choroby stał się brak aktywności choroby (NEDA)**. Na termin ten składają się jednocześnie 3 lub 4 parametry, w tym wskaźnik rzutów choroby, progresja niepełnosprawności oraz dynamika zmian w obrazowaniu rezonansem magnetycznym [105], [107]; jednak można dodać dowolny parametr związany z aktywnością choroby. W praktyce klinicznej spełnienie kryteriów NEDA pozwala na rozróżnienie osób ze stwardnieniem rozsianym z odpowiedzią na leczenie bądź bez odpowiedzi [107].

Do surogatowych punktów końcowych stosowanych w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym należą **parametry oceniane w trakcie badania MRI**. Zmiany obserwowane w mózgu w trakcie badania MRI odzwierciedlają zmiany leżące u podstaw patologii stwardnienia rozsianego. Do ocenianych zmian w obrazie MRI należą między innymi: liczba zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, czy liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych. Wykazano, że wszystkie obecnie stosowane leki modyfikujące przebieg choroby prowadzą do zmniejszenia liczby i objętości zmian w istocie białej, widocznych w konwencjonalnym obrazowaniu rezonansu magnetycznego, co

sugeruje, że wyniki badania MRI stanowią odpowiednie punkty końcowe do monitorowania aktywności choroby w badaniach klinicznych. Duży stopień uszkodzenia mózgu raportowany w początkowym etapie choroby związany jest z obserwowaną w przyszłości liczbą rzutów choroby, progresją niepełnosprawności oraz pogorszeniem funkcji poznawczych [111], [112].

Hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, których obecność jest skorelowana z powierzchnią obszaru ogniskowego przewlekłego uszkodzenia aksonów definiowane są jako czarne dziury. Przejście aktywnych zmian w zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych oznacza nieodwracalne uszkodzenie tkanki, a ich nagromadzenie jest związane z postępem niepełnosprawności w ciągu 10 lat. Wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie niektórych terapii redukuje powstawanie czarnych dziur [107], [111].

Z kolei pomiar objętości mózgu oraz atrofii mózgu jest skorelowany z oceną stopnia niepełnosprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Zmiany w objętości mózgu u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane odzwierciedlają neurodegeneracyjną naturę choroby, a zatem markery MRI stopnia uszkodzenia neuronów reprezentują potencjalne surogaty neuroprotektoryjnej odpowiedzi terapeutycznej [111].

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

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

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

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



**Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (sierpień 2024).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Ublituxymab (produkt leczniczy Briumvi®)</b> [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [114]	Brak opinii [114]	Brak opinii [114]
<b>Ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®)</b> [główny komparator]	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2022 roku [115]</b>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że programy lekowe B.29 i B.46 powinny być połączone.	<b>Warunkowa rekomendacja nr 9/2022 z dnia 20 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [116]</b>  Prezes Agencji warunkowo rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Kesimpta® (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
<b>Okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®)</b> [główny komparator]	Brak opinii [114]	<b>Pozytywne stanowisko nr 74/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku [117]</b>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN 05902768001174, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1201.0 „Okrelizumab” i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje i wnioskuję o obniżenie ceny wnioskowanej technologii, w taki sposób, aby zapewnić wysokie (dane utajnione) prawdopodobieństwo opłacalności terapii w analizie probabilistycznej wobec poszczególnych komparatorów. Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46, poświęconych leczeniu stwardnienia rozsianego, w jeden, spójny program terapeutyczny	<b>Warunkowa rekomendacja nr 74/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. [118]</b>  Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i istniejącej grupy limitowej 1201.0 oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem [dane utajnione].

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p><b>Warunkowa opinia nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku [119] (dotyczy innej linii leczenia niż analizowana w APD)</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.</p> <p>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 5902768001174, w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, wyłącznie u chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym bezpłatnie.</p>	<p><b>Warunkowa rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r. [120] (dotyczy innej linii leczenia analizowana w APD)</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, pod warunkiem - stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w postaci RRMS, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie;</p> <p>- pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku nie był wyższy niż koszt dotychczas refundowanej ze środków publicznych technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a także uwzględnienie mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.</p>
<p><b>Peginterferon beta-1a</b></p> <p><b>[Komparator]</b></p>	<p>Brak opinii [114]</p>	<p><b>pozytywna opinia nr 77-80/2015 [121]</b></p> <p>Dnia 1 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Peginterferon® (peginterferonum beta-1a), stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>	<p><b>Warunkowa rekomendacja nr 48/2015 [122]</b></p> <p>Dnia 1 czerwca 2015 r. Prezes Agencji wydał rekomendację, w której nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Peginterferon® (peginterferonum beta-1a) na proponowanych warunkach finansowania; rekomenduje natomiast objęcie ww. produktu refundacją w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<p><b>Interferon beta-1a</b> <b>[Komparator]</b></p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [123]</b> Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK uznała za zasadne finansowanie Interferonu beta-1a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: - ograniczenia kosztów zakupu leków, - ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, - prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. Uzasadnienie: Interferon beta-1a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p> <p><b>Pozytywna rekomendacja [123]</b> Dnia 26 września 2011 roku RK uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 86/2011). Jednocześnie RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP</p>	<p>Brak opinii [114]</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [123]</b> Dnia 26 września 2011 roku Prezes AOTMiT rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 71/2011). Jednocześnie Prezes AOTMiT uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 70/2011).</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	leczenia SM (stanowisko nr 85/2011).		
<b>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®)</b> <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 131/2014 [124]</b> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	<b>Pozytywna rekomendacja nr 116/2014 [125]</b> Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.
<b>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®)</b> <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 203 i 204/2014 [126], [127]</b> Dnia 7 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	<b>Pozytywna rekomendacja nr 167/2014 [128]</b> Dnia 7 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
<b>Interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®)</b> <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [114]	<b>Negatywna opinia nr 137/2015 [129]</b> Dnia 26 października 2015 r. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”	<b>Negatywna rekomendacja nr 84/2015 [130]</b> Dnia 28 października 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
		<b>Pozytywna opinia nr 174/2014 [131]</b> Dnia 9 czerwca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, z kategorią odpłatności: bezpłatnie.	<b>Pozytywna rekomendacja nr 147/2014 [132]</b> Dnia 9 czerwca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (Interferonum beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
<b>Interferon beta-1b</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 221/2014 [133]</b>	<b>Pozytywna rekomendacja nr 172/2014 [134]</b>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>(produkt leczniczy Extavia®)</b>  <b>[Komparator]</b>		Dnia 21 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35), z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	Dnia 21 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (Interferonum beta-1b), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
<b>Octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®)</b>  <b>[Komparator]</b>	<b>Negatywna rekomendacja [123]</b> Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby (stanowisko nr 01/2007).	<b>Pozytywna/negatywna opinia nr 47/2012 [136]</b> Dnia 13 sierpnia 2012 roku RP wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" (stanowisko nr 47/2012).	<b>Pozytywna rekomendacja nr 39/2012 [137]</b> Dnia 13 sierpnia 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Jednocześnie Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” (stanowisko nr 39/2012).
		<b>Pozytywna opinia nr 130/2014 [138]</b> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.	<b>Pozytywna rekomendacja nr 117/2014 [139]</b> Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
<b>Interferon beta-1a Interferon beta-1b Octan glatirameru</b>  <b>[Komparatory]</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 39/2015 [140]</b> Dnia 18 lutego 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat, w populacji dzieci poniżej 12 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka, za zgodą opiekunów prawnych	Brak opinii [114]
<b>Fumaran dimetylu</b>	Brak opinii [114]	<b>Negatywna opinia nr 351 i 352/2014 [141]</b>	<b>Negatywna rekomendacja nr 250/2014 [142]</b>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>(produkt leczniczy Tecfidera®)</b> <b>[Komparator]</b>		Dnia 1 grudnia 2014 r. Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów.	Dnia 1 grudnia 2014 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. W styczniu 2015 r. MZ zlecił opinię AOTMiT odnośnie uwag do ww. rekomendacji, jednak nie została ona upubliczniona.*
<b>Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®)</b> <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [114]	<b>Negatywna opinia nr 50/2015 [143]</b> Dnia 13 kwietnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.	<b>Negatywna rekomendacja nr 30/2015 [144]</b> Dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Aubagio w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”.
<b>Teryflunomid Fumaran dimetylu Peginterferon beta-1a</b> <b>[Komparatory]</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 152, 153 i 154/2017 z 12 czerwca 2017 r. [145], [146], [147]</b>  Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że leki będą stosowane wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.	Brak opinii [114]
<b>Ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®)</b> <b>[Komparator]</b>	Brak opinii [114]	<b>Pozytywna opinia nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku [148]</b>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia® (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220,</li> <li>• Zeposia® (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, jedynie pod warunkiem takiego poprawienia RSS lub obniżenia kosztów leczenia, aby wpływ na całkowite wydatki budżetowe na realizację przedmiotowego programu był neutralny.</li> </ul>	<b>Negatywna rekomendacja nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. [149]</b>  Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zeposia® (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” na zaproponowanych warunkach.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<p><b>Ponesimod</b> (produkt leczniczy <b>Ponvory®</b>)</p> <p>[Komparator]</p>	<p>Brak opinii [114]</p>	<p><b>Negatywna/pozytywna opinia nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku [150]</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach.</li> </ul> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem obniżenia proponowanej CZN i/lub przedstawienia instrumentu dzielenia ryzyka, w postaci ceny hurtowej brutto, dla świadczeniodawcy [...] w programie lekowym B.29.</li> </ul> <p>Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46.</p>	<p><b>Negatywna rekomendacja nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 r. [151]</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczynania leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), GTIN: 05413868120363</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., GTIN: 05413868120370 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie na proponowanych warunkach.</li> </ul>
<p><b>Kładrybina (produkt leczniczy Mavenclad®)</b></p> <p>[Komparator]</p>	<p>Brak opinii [114]</p>	<p><b>Negatywna opinia nr 127/2021 [152]</b></p> <p>Dnia 22 listopada 2021 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 217/2021 [153]</b></p> <p>Dnia 25 listopada 2021 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 1</p>



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mavenclad (cladribinum), 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355,</li> <li>Mavenclad (cladribinum), 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348,</li> <li>Mavenclad (cladribinum), 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331,</li> </ul> w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).	tabl., kod GTIN: 04054839365331; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod GTIN: 04054839365348 oraz Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod GTIN: 04054839365355, w programie lekowym dotyczącym leczenia stwardnienia rozsianego, z poziomem odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej „1200.0, kładrybina” pod warunkiem zrównania kosztów ocenianej technologii do kosztów terapii refundowanych w tym wskazaniu.
		<p><b>Pozytywna opinia nr 87/2018 [154]</b></p> <p>Dnia 24 września 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mavenclad (kładrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331,</li> <li>- Mavenclad (kładrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348,</li> <li>- Mavenclad (kładrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355,</li> </ul> w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 85/2018 [155]</b></p> <p>Dnia 26 września 2018 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego: Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.</p>

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

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

Ublituksymab stosowany w rozpatrywanym wskazaniu, jak dotychczas (sierpień 2024 roku) nie był oceniany przez AOTMiT. Zasadność finansowania ze środków publicznych komparatorów głównych i dodatkowych dla ublituksymabu była oceniana przez AOTMiT, i w większości przypadków finalnie uzyskały one pozytywne stanowiska RP i rekomendacje Prezesa AOTMiT odnośnie refundacji w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego.

## **6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATOROWY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej ublituksymabu oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu: ofatumumabu, okrelizumabu, ozanimodu, ponesimodu, kladrybiny, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną (lub rzutową) postacią stwardnienia rozsianego.

**Tabela 18. Ocena interwencja wnioskowana (ublituksymab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (sierpień 2024 roku).**

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ublitksymab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [156]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [157]</b> Agencja zaleciła włączenie ofatumumabu na listę wydaną przez władze wymagana do leczenia RRMS.	2021
	Okrelizumab	<b>Pozytywna rekomendacja [158]</b> PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania okrelizumabu w leczeniu RRMS, na zasadzie minimalizacji kosztów z fingolimodem (w populacji pacjentów z dwoma rzutami powodującymi niesprawność w ciągu ostatnich dwóch lat i aktywnością choroby w MRI)	2017
	Interferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [159], [160], [161], [162]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Avonex®, Rebif 44®.	2005 - 2014
		<b>Negatywna rekomendacja [163].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do leczenia chorób przewlekłych i stabilnych o długotrwałym przebiegu.	2011
	Interferon beta-1b	<b>Negatywna rekomendacja [164].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® z braku jasnych dowodów efektywności klinicznej i kosztowej.	2007
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [165]</b> Agencja rekomenduje refundację fumaranu dimetylu w RRMS.	2019
		<b>Pozytywna rekomendacja [166]</b> Agencja wydała pozytywną rekomendację w zakresie wprowadzenia zmian pod względem maksymalnej dostępnej liczby tabletek dimetylu fumaranu (120 mg) w opakowaniu, w celu łatwiejszego dostosowywania dawkowania.	2016
		<b>Pozytywna rekomendacja [167]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w I linii leczenia RRMS.	2013
	Kladrybina	<b>Negatywna rekomendacja [168]</b> PBAC wydał negatywną rekomendację odnośnie zwiększenia ceny kladrybiny w leczeniu RRMS.	2021
		<b>Pozytywna rekomendacja [169]</b> PBAC pozytywnie zarekomendował finansowanie kladrybiny w leczeniu RRMS, potwierdzonej badaniem MRI mózgu/rdzenia kręgowego u pacjentów ambulatoryjnych, z dwoma rzutami powodującymi deficyt neurologiczny, w ciągu ostatnich 2 lat.	Lipiec 2018
		W 2011, 2017 i 2018 roku PBAC odrzucił wniosek o refundację kladrybiny w leczeniu pacjentów z RRMS z uwagi na brak porównania z odpowiednim komparatorem, niejasną korzyść kliniczną i niewystarczającą efektywność kosztową [170], [171], [172]	2011 2017 2018

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Octan glatirameru	<b>Pozytywna rekomendacja [173], [174]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Copaxone® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2015, 2022
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [175]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Plegridy® w celu minimalizacji kosztów leczenia w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a.	2014
	Ponesimod	Nie oceniano [156]	-
	Ozanimod	<b>Negatywna rekomendacja [176]</b> Agencja odłożyła zalecenie umieszczenia ozanimodu w wykazie leków refundowanych do czasu otrzymania Przeglądu Delegata TGA.	2020
	Teryflunomid	<b>Negatywna rekomendacja [177]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania produktu Aubagio® w leczeniu RRMS u pacjentów ambulatoryjnych, z uwagi na niepewną skuteczność leku, brak formalnej analizy ekonomicznej oraz ze względu na niepewne koszty terapii.	2012
		<b>Pozytywna rekomendacja [178]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu RRMS u pacjentów ambulatoryjnych (którzy spełnią określone kryteria) na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem interferonu beta-1b i interferonu beta-1a.	2013
Agencja na podstawie decyzji [179] odrzuciła proponowane przez wnioskodawcę zmiany, utrzymując stanowisko w zakresie sposobu refundacji z 2013 roku.		2016	
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Ublitksymab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [180]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja warunkowa [181]</b> Agencja CADTH zaleca, aby ofatumumab był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem RRMS, tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki: 1. Wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) poniżej 6,0. 2. Dowód aktywnej choroby zdefiniowany jako co najmniej jedno z poniższych: - jeden nawrót w ciągu poprzedniego roku, - dwa nawroty w ciągu ostatnich 2 lat, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w badaniu rezonansu magnetycznego w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem. 3. Ofatumumabu nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego (MS).	2021
	Okrelizumab	<b>Pozytywna rekomendacja [182]</b> CADTH zaleca refundację okrelizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną RRMS, określoną na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych.	2017
	Interferon beta-1a	<b>Negatywna rekomendacja [183].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Rebif® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewną skuteczność leku.	2013

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Interferon beta-1b	Nie oceniano [180]	-
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [184].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu RRMS u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem beta-1b i octanem glatirameru lub u których taka terapia jest przeciwwskazana.	2013
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [185]</b> CADTH zaleca refundację kladrybiny w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS, w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń klinicznych i opóźnienia postępu niesprawności, jeśli zostaną spełnione następujące warunki: - pacjenci, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerują jednej wcześniejszej terapii RRMS i u których wystąpił co najmniej jeden nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - pacjent jest pod opieką specjalisty, który ma doświadczenie w diagnostyce i leczeniu RRMS; - zostanie obniżona cena leku.	2018
	Octan glatirameru	<b>Negatywna rekomendacja [186].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Copaxone® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozсіяnym, z uwagi na niepewny wpływ stosowania leku na niepełnosprawność.	2009
		<b>Pozytywna rekomendacja [187]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glatect® w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z RRMS, włączając pacjentów, którzy doświadczyli pojedynczych zdarzeń demielinizacyjnych, a w obrazie MRI widoczne są zmiany typowe dla stwardnienia rozсіяnego – leczenie w celu redukcji częstości zaostrzeń oraz zmniejszenia liczby i objętości aktywnych zmian w mózgu widocznych w obrazie MRI.	2017
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [188]</b> Agencja rekomenduje finansowanie peginterferonu beta-1a (produktu Plegridy®) w leczeniu RRMS.	2015/ aktualizacja 2018
	Ponesimod	Nie oceniano [180]	-
	Ozanimod	<b>Negatywna rekomendacja [189]</b> Agencja CADTH nie zaleca, aby ozanimod (Zeposia) był refundowany w leczeniu pacjentów z RRMS w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń klinicznych.	2021
	Teryflunomid	<b>Negatywna rekomendacja [190]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Aubagio® w terapii RRMS (ze względu na zbyt wysoką cenę w porównaniu do komparatorów).	2014
<b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	Ublituksumab [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [191]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [192]</b> Agencja rekomenduje ofatumumab jako opcję leczenia RRMS u dorosłych z czynną chorobą określoną ma podstawie cech klinicznych lub obrazowych.	2021

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Okrelizumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja [193]</b>                      Agencja rekomenduje okrelizumab jako opcję leczenia RRMS u dorosłych z czynną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych, tylko jeśli: alemtuzumab jest przeciwwskazany lub z innych powodów nieodpowiedni i firma dostarcza okrelizumab w ramach umowy handlowej</p>	2018
	Interferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [194]</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1a i octanu glatirameru u pacjentów z RRMS.</p>	2018
	Interferon beta-1b	<p>Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Extavia®) u pacjentów z RRMS, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub w postaci wtórnie postępującej z występującymi rzutami.</p>	
	Octan glatirameru	<p><b>Negatywna rekomendacja [194]</b>                      Agencja nie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Betaferon) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p>	
	Fumaran dimetylu	<p><b>Pozytywna rekomendacja [195]</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fumaranu dimetylu u dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRMS pod warunkiem, że nie mają oni wysoko aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci.</p>	2014
	Kladrybina	<p><b>Pozytywna rekomendacja [196]</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kladrybiny jako opcji leczenia wysoce aktywnego stwardnienia rozsianego u dorosłych, tylko jeśli dana osoba ma:                      - szybko rozwijająca się ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, to znaczy z co najmniej: 2 nawrotami w poprzednim roku i 1 zmianą T1 ulegającą wzmocnieniu po gadolinie w wyjściowym MRI lub znaczny wzrost liczby zmian T2 w porównaniu z poprzednim MRI lub rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane, które z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie terapią modyfikującą przebieg choroby, zdefiniowaną jako 1 nawrót w poprzednim roku i wynik MRI potwierdzający aktywność choroby.</p> <p>Ocena stosowania kladrybiny w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego jest w toku (brak danych na temat szczegółów wskazania)</p>	2019
	Peginterferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [197]</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych peginterferonu beta-1a w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS.</p>	2020
	Ponesimod	<p><b>Pozytywna rekomendacja [198]</b>                      Agencja rekomenduje ponesimod w leczeniu RRMS z aktywną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe u dorosłych, tylko jeśli podmiot odpowiedzialny dostarczy ponesimod zgodnie z umową handlową.</p>	2022
Ozanimod	<p><b>Negatywna rekomendacja [199]</b>                      Agencja w ramach wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, uznała że ozanimod nie jest zalecany do leczenia RRMS u osób dorosłych z klinicznymi lub obrazowymi cechami czynnej choroby.</p>	2021	

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Teryflunomid	<b>Pozytywna rekomendacja [200]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych teryflunomidu jako jedną z opcji leczenia dorosłych pacjentów z RRMS (z wyłączeniem pacjentów w wysoce aktywnej lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego).	2014
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Ublituksumab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [201]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [202]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub w badaniach obrazowych	2021
	Okrelizumab	<b>Pozytywna rekomendacja [203]</b> Agencja rekomenduje finansowanie okrelizumabu w leczeniu RRMS u dorosłych z czynną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub w badaniach obrazowych, u chorych, u których alemtuzumab jest przeciwwskazany lub nieodpowiedni	2018
	Interferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [204]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® u ambulatoryjnych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.	2003
		<b>Negatywna rekomendacja [205]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu w analizowanym wskazaniu.	2012
	Interferon beta-1b	<b>Negatywna rekomendacja [206]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym wystarczająco ostrym, że dożylne leczenie kortykosteroidami jest zasadne, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierdzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu braku danych w zakresie długotrwałego wpływu leczenia na przebieg choroby. Nie wykazano ekonomicznej korzyści stosowania produktu leczniczego Betaferon.	2007
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [207]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS.	2014
Kładrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [208]</b> Agencja SMC rekomenduje finansowanie kładrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego (MS) zdefiniowane przez cechy kliniczne lub obrazowe, w tym: - pacjentów z szybko rozwijającym się, ciężkim, rzutowo-remisyjnym SM: tj. z dwoma lub większą liczbą nawrotów w poprzednim roku, niezależnie od tego, czy chory był leczony, czy nie, oraz co najmniej jedną zmianę T1 ulegającą wzmocnieniu po gadolinie.	2018	



Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
		- pacjentów z suboptymalną terapią rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego: tj. z jednym lub większą liczbą nawrotów w poprzednim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby i co najmniej z jedną zmianą GD+ lub dziewięcioma zmianami w sekwencji T2.	
	Octan glatirameru	<b>Pozytywna rekomendacja [209]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.	2015
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna [210]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® w ramach NHS u dorosłych pacjentów z RRMS.	2015
	Ponesimod	<b>Pozytywna rekomendacja [211]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ponesimodu (Ponvory®) do ograniczonego stosowania w NHS w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe.  Dostęp do powyższej farmakoterapii finansowanej ze środków NHS został ograniczony dla populacji dorosłych pacjentów z RRMS, z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe, kwalifikujących się do leczenia doustnego lub wymagających takiego leczenia.	2021
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [212]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ozanimodu (Zeposia®) do ograniczonego stosowania w NHS w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych. Ograniczenie obejmuje stosowanie ozanimodu do leczenia doustnego.	2021
	Teryflunomid	<b>Pozytywna rekomendacja [213]</b> Agencja rekomenduje finansowanie teryflunomidu (Aubagio®) ze środków publicznych w ramach NHS jako alternatywną opcję terapeutyczną względem stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru u dorosłych pacjentów z RRMS. Nie przewiduje się stosowania teryflunomidu u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby.	2014
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	Ublituxymab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [214]	-
	Ofatumumab	Nie oceniano [215] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Kesimpta®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021
	Okrelizumab	Nie oceniano [214]	-
	Interferon beta-1a	<b>Negatywna rekomendacja [216]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu (u pacjentów z pojedynczym zdarzeniem demielinizacyjnym z aktywnym procesem zapalnym). W 2018 roku Agencja przyjęła rekomendację NICE [194]	2012

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Nie oceniano [217]. Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego. Agencja przyjmuje rekomendację NICE [194]	2002
	Interferon beta-1b	Nie oceniano [214]	-
	Fumaran dimetylu	Nie oceniano [218] Agencja nie przeprowadza oceny produktu Tecfidera®, agencja przyjmuje ocenę wydaną przez NICE.	2013
	Kladrybina	Nie oceniano [219] Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mavenclad® w leczeniu wysoce aktywnego rzutowego stwardnienia rozsianego. Agencja przyjmuje rekomendację NICE.	2017
	Octan glatirameru	Nie oceniano [220] Octan glatirameru (Copaxone®) wykluczony z oceny.	2015
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [221]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS. Agencja przyjmuje rekomendację NICE.	2015
	Ozanimod	Nie oceniano [222] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Zeposia®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021
	Ponesimod	Nie oceniano [223] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Ponvory®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021
	Teryflunomid	Nie oceniano [224] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Aubagio®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2013
Haute Autorité de Santé (HAS)	Ublituxymab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [225]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [226]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ofatumumabu (produktu Kesimpta®) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnymi postaciami rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) określonego parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2021
	Okrelizumab	<b>Pozytywna rekomendacja [227]-[226]</b> Agencja rekomenduje finansowanie okrelizumabu (produktu Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnymi postaciami RRMS, określonych na podstawie parametrów klinicznych lub obrazowych.	2018
	Interferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [228]-[238]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Avonex®, Rebif® w leczeniu pacjentów z RRMS.	2001-2017
	Interferon beta-1b	<b>Pozytywna rekomendacja [239]-[244]</b>	2002-2014

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Betaferon®, Extavia® w leczeniu pacjentów z RRMS.	
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [245]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	2014 2021
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [247]</b> Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutową postacią stwardnienia rozsianego określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowania (MRI).	2020
		<b>Negatywna rekomendacja [246]</b> Agencja wydała negatywną opinię w sprawie włączenia produktu Mavenclad® do wykazu leków refundowanych we wskazaniu „leczenie bardzo aktywnych postaci nawracających stwardnienia rozsianego określonych przez parametry kliniczne lub obrazowe (MRI) oraz w dawkach podanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu”.	2018
	Octan glatirameru	<b>Pozytywna rekomendacja [248]-[250]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2002 -2016
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [251], [252]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	2015, 2021
	Ponesimod	<b>Pozytywna rekomendacja [253]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Ponvory® tylko w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią RRMS określoną parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2021
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [254]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Zeposia® w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) określoną parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2020
	Teryflunomid	<b>Pozytywna rekomendacja [255]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS (przy stopie zwrotu 65%). <b>W 2016 roku</b> komisja wydała opinię [256], w której akceptowała poprawki do programu proponowane przez wnioskodawcę, jednak nie spowodowały one zmian w decyzji refundacyjnej z 2014 roku. W 2019 roku [257] komisja podtrzymała pozytywną decyzję dotyczącą refundacji teryflunomidu (Aubagio®) w leczeniu RRMS. W 2022 roku [258] komisja wydała opinię negatywną odnośnie refundacji w leczeniu dzieci w wieku 10 lat i starszych cierpiących na RRMS, w odniesieniu do dostępnych alternatyw.	2014 - 2022
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	Ublituksymab [interwencja wnioskowane]	<b>Pozytywna rekomendacja [259]</b> Agencja pozytywnie oceniła stosowania ublituksymabu w zarejestrowanym wskazaniu.	Sierpień 2024

Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Ofatumumab	Nie oceniano [260]	
	Okrelizumab	<b>Pozytywna rekomendacja [261]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Ocrevus® do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą.	2018
	Interferon beta-1a	Nie oceniano [260]	-
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Peginterferon beta-1a		
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [262]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Tecfidera® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2014, 2015, 2016
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [265]</b> Agencja rekomenduje finansowanie kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS zdefiniowanego przez wyniki badań klinicznych lub badań obrazowych, wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby.	2018, 2020
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [266]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Zeposia® w leczeniu u dorosłych pacjentów z RRMSz czynną chorobą określoną na podstawie wyników badań klinicznych lub badań obrazowych.	2021/2022
	Ponesimod	Nie oceniano [260]	
Teryflunomid	<b>Pozytywna rekomendacja [263]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu RRMS. Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku od 10 lat oraz w wieku $\geq 10$ lat do $< 18$ lat z RRMS [264]	2014 2021/2022	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Ublitksumab [interwencja wnioskowana]	Jeszcze nie oceniano [267]	-
	Ofatumumab, okrelizumab [komparator główny]		
	Interferon beta-1a, interferon beta-1b, fumaran dimetylu, kladrybina, octan glatirameru, peginterferon beta-1a,		

Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego.



Agencja	Lek modyfikujący przebieg choroby	Decyzja	Rok wydania decyzji
	ponesimod, ozanimod, teryflunomid [komparatory dodatkowe]		

GD+ - zmiana po wzmocnieniu gadolinem; NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia.

Dotychczas (sierpień 2024 roku), spośród analizowanych światowych agencji HTA, jedynie niemiecka G-Ba [259] zakończyła ocenę i pozytywnie odniosła się do finansowania ublituksymabu w leczeniu pacjentów z RRMS. Z kolei brytyjska agencja NICE [191] aktualnie prowadzi ocenę zasadności refundacji ublituksymabu w terapii pacjentów z RMS. Żadna z pozostałych światowych agencji oceny technologii medycznych tj. australijska PBAC, kanadyjska CADTH, szkocka SMC, walijska AWMSG, francuska HAS oraz szwedzka SBU nie oceniała dotychczas finansowania ublituksymabu w leczeniu stwardnienia rozsianego, co wynika z faktu, że lek ten został relatywnie niedawno (tj. w maju 2023 roku) dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Briumvi® (ublituksymab, 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/briumvi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_pl.pdf) (sierpień 2024)
- [2] Proponowany, zmodyfikowany o kryteria włączenia i wykluczenia z leczenia ublituksymabem program lekowy "LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)".
- [3] Bayas A, Christ M, Faissner S, i wsp. Disease-modifying therapies for relapsing/active secondary progressive multiple sclerosis – a review of population-specific evidence from randomized clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023; 16: 17562864221146836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9880589/>
- [4] <https://msfocus.org/Get-Educated/Common-Questions/What-are-the-different-types-of-MS.aspx> (sierpień 2024)
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (sierpień 2024).
- [6] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(2):80-95.
- [7] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3163-3166.
- [8] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Stwardnienie rozsiane – zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów. Warszawa 2016.
- [9] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
- [10] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 99–105.
- [11] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 – program lekowy Leczenie stwardnienia rozsianego <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/zm-zarzadzenie-w-sprawie-okreslenia-warunkow-zawierania-i-realizacji-34551422>.
- [12] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). *Przegląd Lekarski* 2013; 70(5): 328–334.
- [13] Wiśniewska K, Ostańska A, Szafran A i wsp. STWARDNIENIE ROZSIANE - PRZEGLĄD OSTATNICH OSIĄGNIĘĆ W DIAGNOSTYCE I LECZENIU. *Quality in Sport.* 2023;14(1):57-64.
- [14] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf)
- [15] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases* 2014.
- [16] PTZR, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> oraz PFRON <https://www.pfron.org.pl/o-funduszu/projekty/projekty-ue/program-operacyjny-kap/zakonczone-projekty/wsparcie-osob-ze-stwar/pisza-o-nas/>
- [17] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA i wsp. Defining the clinical course of multiplesclerosis. *The 2013 revisions. Neurology* 2014; 83: 278-286.
- [18] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 wersja z 2019 roku. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G35> (sierpień 2024).



- [19] Uczelnia Łazarskiego, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. Warszawa, 2021. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Raport\\_SM\\_DOI\\_18.05.21\\_1\\_.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_DOI_18.05.21_1_.pdf)
- [20] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012; 93(4): 627–631.
- [21] Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Stwardnienie rozsiane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 551-563.
- [22] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
- [23] Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 2013, 6, 161-73.
- [24] Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015, 28, 237-43.
- [25] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(11): M174–176.
- [26] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.
- [27] Alonso A, Jick SS, Ole MJ i wsp. Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;62(9):1362-5.
- [28] Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 46–47.
- [29] Goodin DS, Reder AT, Bermel RA i wsp. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord*, 2016; 6, 10-20.
- [30] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego [https://www.ptsr.org.pl/historia\\_bip,103.asp?old\\_id=83](https://www.ptsr.org.pl/historia_bip,103.asp?old_id=83).
- [31] <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/effects-on-the-body>
- [32] Potemkowski A. Epidemiologiczne badania czasu trwania choroby i długości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Zdr. Publ.* 1999; 109(1): 5–11.
- [33] Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health technology assessment*. 2002;6:1-73.
- [34] Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005, 3: 209–217.
- [35] Polman CH, Reingold SC, Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.
- [36] Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F i wsp. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; 17(2):162–173.
- [37] van der Feen FE, de Haan GA, van der Lijn I i wsp. Independent outdoor mobility of persons with multiple sclerosis - A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101463.
- [38] Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. *J Clin Neurol*. 2023 May; 19(3): 217–229.
- [39] Rzepiński L, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z i wsp. Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun; 55(6): 232.
- [40] Brown FS, Glasmacher SA, Kearns PKA i wsp. Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0233575.
- [41] Daroszewski P, Kaczmarek K, Huber J. Monitoring of the pharmacological treatment availability in patients with multiple sclerosis in the Greater Poland population. *Reumatologia* 2023;61(6):473-480.
- [42] Jongen PJ. Health-Related Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2017; 31(7): 585–602.
- [43] Parkin D, Jacoby A, McNamee P i wsp. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:144-9.

- [44] Dębińska M, Murza M. Jakość życia osób chorujących na stwardnienie rozlane – przegląd literatury. *Med Rodz* 2018; 21(2A): 41-45. <https://www.czytelniamedyczna.pl/6516,jakosc-zycia-osob-chorujacych-na-stwardnienie-rozsiane-przeglad-literatury.html>
- [45] Dymecka J, Gerymski R. NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ A JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM. MEDIACYJNA ROLA ZAPOTRZEBOWANIA NA WSPARCIE SPOŁECZNE. *CNS* nr 4(46) 2019, 63–78.
- [46] Kouzoupis AB, Paparrigopoulos T, Soldatos M, Papadimitriou GN. The family of the multiple sclerosis patient: a psychosocial perspective. *International Review of Psychiatry*. 2010;22:83-9.
- [47] Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozlanego (SM) w Polsce (Biała księga), Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_SM\\_Internet.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_Internet.pdf)
- [48] Alshamrani FJ, Almuaiyel MF, Alkhamis FA i wsp. Impact of depression and fatigue on relapsing remitting multiple sclerosis in Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2020; 41(3): 290–295.
- [49] Garczyński W, Lubkowska A. Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozlane w zależności od formy klinicznej choroby. *Family Medicine & Primary Care Review* 2015; 17, 1: 11–14.
- [50] Browne C, Salmon N, Kehoe M. Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2015:1-9.
- [51] MS Atlas <https://www.msif.org/news/2023/08/21/new-prevalence-and-incidence-data-now-available-in-the-atlas-of-ms/?cn-reloaded=1> (sierpień 2023)
- [52] Qian Z, Li Y, Guan Z i wsp. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2023; 11: 1073278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9982151>
- [53] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozlane. Warszawa, maj 2021.
- [54] Ministerstwo Zdrowia. Chorobowość stwardnienia rozlanego w Polsce [https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa\\_sm/chorobowosc.html](https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html) (sierpień 2024)
- [55] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;21:51-55.
- [56] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [57] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AWA/114\\_AWA\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA\\_2017.11.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf)
- [58] Kobelt G, Thompson A, Berg I i wsp. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1-14.
- [59] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H i wsp. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Advances in Medical Sciences* 2014, 59(1), 34–38.
- [60] Broła W, Fudala M, Flaga S i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozlane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktual. Neurol*. 2015: 15 (2): 68-73.
- [61] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol*. 2016; 16(1): 134.
- [62] Broła W, Flaga S, Fudala M i wsp. Pierwotnie postępujące stwardnienie rozlane - dane demograficzne i kliniczne z wybranych województw. *MS Rep*. 2017; 6 (2): 5-8.
- [63] AWA Tysabri S.C. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%20OT%20AWA%20Tysabri%20T.4231.12.2022%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%20OT%20AWA%20Tysabri%20T.4231.12.2022%20BIP_REOPTR.pdf)
- [64] AWA Ponvory [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/054/AWA/54\\_AWA\\_OT.4231.30.2022\\_Ponvory\\_SM\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/054/AWA/54_AWA_OT.4231.30.2022_Ponvory_SM_BIP.pdf)

- [65] Zakrzewska-Pniewska B, Adamczyk-Sowa M, Broła W i wsp. Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozsianym. Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2019; 15 (4), 191–217.
- [66] Kantarci OH, Pirko I, Rodríguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95(1): 32–44.
- [67] Rice CM, Kemp K, Wilkins A. i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382: 1204–1213.
- [68] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-66143828948677>
- [69] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/neurological-conditions/multiple-sclerosis/products?GuidanceProgramme=TA>
- [70] Deutsche Gesellschaft für Neurologie . Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. DGN 2023. [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050\\_living\\_Guideline\\_MS\\_V7.1\\_240105\\_1704444034393.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_living_Guideline_MS_V7.1_240105_1704444034393.pdf)
- [71] Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020; 47: 437–455.
- [72] AAN Summary of Practice Guideline for Clinicians. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.
- [73] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [74] European Multiple Sclerosis Platform (EMSP). MS treatments <https://emsp.org/about-ms/ms-treatments/>
- [75] National Multiple Sclerosis Society (NMSS). DISEASE-MODIFYING THERAPIES FOR MS. 2023 <https://nms2cdn.azureedge.net/cmssite/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/brochure-the-ms-disease-modifying-medications.pdf>
- [76] Travers BS, Tsang BK-T, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *RACGP, Australian Journal of General Practice, Volume 51, Issue 4, April 2022.* <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/april/multiple-sclerosis-diagnosis-therapy-and-prognosis> <https://www1.racgp.org.au/getattachment/29ac4fa2-76bd-4659-ac9b-d314b9efcb50/Multiple-sclerosis-diagnosis-therapy-and-prognosis.aspx>
- [77] Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w sprawie miejsca wysoko efektywnych terapii w modelu leczenia stwardnienia rozsianego <https://ptneuro.pl/aktualnosc/stanowisko-polskich-ekspertow-klinicznych-w-sprawie-miejsca-wysoko-efektywnych-terapii-w>
- [78] Stwardnienie rozsiane – przewodnik dla pacjenta [https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/\\_public/dla\\_pacjenta/fop/stwardnienie\\_rozsiane\\_-\\_przewodnik\\_dla\\_pacjenta.pdf](https://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/dla_pacjenta/fop/stwardnienie_rozsiane_-_przewodnik_dla_pacjenta.pdf)
- [79] <https://practicalneurology.com/articles/2024-jan-feb/safety-monitoring-of-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis>
- [80] Bedile İrem Tiftikçioğlu. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Noro Psikiyat. Ars.* 2018; 55(Suppl 1): S46–S48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278631/>
- [81] EMA EPAR dla ublituksymabu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/briumvi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [82] FDA Briumvi [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761238s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761238s000lbl.pdf)
- [83] Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M i wsp. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 Mar;27(3):420-429.
- [84] Wolf AB, Alvarez E. Ublituximab: A Novel Anti-CD20 Therapy for Multiple Sclerosis. *touchREVIEWS in Neurology.* 2022;18(2):117–21. <https://touchneurology.com/multiple-sclerosis/journal-articles/ublituximab-a-novel-anti-cd20-therapy-for-multiple-sclerosis/#article-information>
- [85] Steinman L, Fox E, Hartu HP i wsp. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2022;387:704-14.

- [86] Scolding N, Barnes D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015; 15(4):273-9.
- [87] AWA Kesimpta  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/165/AWA/165\\_OT.4231.57.2021\\_Kesimpta\\_04.01.22\\_AWA%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/165/AWA/165_OT.4231.57.2021_Kesimpta_04.01.22_AWA%20BIP_REOPTR.pdf)
- [88] AWA Ocrevus  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021\\_Ocrevus\\_RRSM\\_2021.06.02\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AWA/OT.4231.20.2021_Ocrevus_RRSM_2021.06.02_BIP.pdf)
- [89] Uchwała Rady NFZ za II kwartał 2023 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>
- [90] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2022 roku <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [91] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozlanego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018.  
[https://izwz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Raport\\_SM\\_05.10.18\\_DOI.pdf](https://izwz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_05.10.18_DOI.pdf)
- [92] MODERN HEALTHCARE INSTITUTE. Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozlane. październik 2021.  
<https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2021/10/raport-SM-www.pdf>
- [93] Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozlanym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego*. 2010; 2:213-220.
- [94] Optymalizacja opieki nad pacjentami z postacią wtórnie postępująca stwardnienia rozlanego (SPMS) w Polsce. Raport. Warszawa 2020. <https://ptrs.org.pl/uploads/books/optymializacja-opieki-spms-raport.pdf>
- [95] Selmaj K, Kobelt , Berg J i wsp. New insight into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results from Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(2S): 130-142.
- [96] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [97] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*, 2017; 389(10076): 1347-1356.
- [98] <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/rituximab-gets-nod-in-icer-ms-report-and-it-s-not-fda-approved-for-ms>
- [99] Mirowska-Gruzel D. Rola rzutów oraz zasady stosowania glikokortykosteroidów w stwardnieniu rozlanym. *Aktualn Neurol* 2016, 16 (3); 131–135.
- [100] Gernand K, Lech B, Bartosik-Psujek H. Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – dziś i w przyszłości. *Neurologia po Dyplomie* 2018, 01. <https://podyplomie.pl/neurologia/29466,leczenie-postaci-rzutowo-remisyjnej-stwardnienia-rozlanego-dzis-i-w-przyszlosci>
- [101] EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- [102] FDA <https://www.fda.gov/>
- [103] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html> (sierpień 2024)
- [104] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (sierpień 2024)
- [105] Avasarala J. Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. *Innov Clin Neurosci*. 2017; 14(3-4): 38–40.

- [106] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015 EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-revision-2_en.pdf)
- [107] Van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017; 31(3): 217–236.
- [108] Dębińska M. Interakcje uwarunkowań osobniczych i klinicznych osób chorych na stwardnienie rozsiane z jakością życia oraz aktywnością fizyczną i zawodową. Rozprawa doktorska wykonana w Katedrze Fizjoterapii w Dysfunkcjach Narządu Ruchu Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu. Wrocław 2020.
- [109] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18:7-15.
- [110] HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. METODYKA, BADANIE PILOTAŻOWE I REKOMENDACJE. RAPORT. Warszawa — grudzień 2014. [https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport\\_Koszty\\_posrednie\\_w\\_ocenie\\_tehnologii\\_medycznych\\_01.pdf](https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf)
- [111] Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Multiple Sclerosis International*. 2014. Article ID 262350.
- [112] Sicotte NL. Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurol Clin* 29 (2011) 343-356.
- [113] Walczak A, Arkuszewski M, Adamczyk-Sowa M. Rozszerzona Skala Nieprawności (EDSS, Expanded Disability Status Scale) — według J. Kurtzkego. [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/53968/42491](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/53968/42491)
- [114] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (sierpień 2024).
- [115] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/165/SRP/U\\_3\\_16\\_17012022\\_s\\_9\\_Kesimpta\\_ofatumumabum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/165/SRP/U_3_16_17012022_s_9_Kesimpta_ofatumumabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) (sierpień 2024)
- [116] Rekomendacja nr 9/2022 z dnia 20 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/165/REK/2022\\_01\\_20\\_BP\\_Rekomendacja\\_nr%2009\\_2022\\_Kesimpta\\_publicacja\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/165/REK/2022_01_20_BP_Rekomendacja_nr%2009_2022_Kesimpta_publicacja_BIP_REOPTR.pdf) (sierpień 2024)
- [117] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Ocrevus (okrelizumab) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/065/SRP/U\\_25\\_151\\_14062021\\_s\\_74\\_Ocrevus\\_ocrelizumabum\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/SRP/U_25_151_14062021_s_74_Ocrevus_ocrelizumabum_w_ref_zacz.pdf)
- [118] Rekomendacja nr 74/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/065/REK/2021\\_06\\_18\\_BP\\_Rekomendacja\\_74-2021\\_Ocrevus\\_SM\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/REK/2021_06_18_BP_Rekomendacja_74-2021_Ocrevus_SM_BIP_REOPTR.pdf)
- [119] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Ocrevus [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/157/SRP/U\\_38\\_382\\_181015\\_stanowisko\\_98\\_Ocrevus\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/SRP/U_38_382_181015_stanowisko_98_Ocrevus_w_ref.pdf)
- [120] Rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/157/REK/RP\\_96\\_2018\\_Ocrevus.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/REK/RP_96_2018_Ocrevus.pdf)
- [121] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77-80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Plegridy [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/SRP/U\\_17\\_191\\_150601\\_stanowisko\\_77\\_Plegridy\\_63\\_mcg\\_2\\_amp\\_strz\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_191_150601_stanowisko_77_Plegridy_63_mcg_2_amp_strz_w_ref.pdf)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/SRP/U\\_17\\_192\\_150601\\_stanowisko\\_78\\_Plegridy\\_63\\_mcg\\_2\\_wstrz\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_192_150601_stanowisko_78_Plegridy_63_mcg_2_wstrz_w_ref.pdf)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/SRP/U\\_17\\_193\\_150601\\_stanowisko\\_79\\_Plegridy\\_125\\_mcg](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_193_150601_stanowisko_79_Plegridy_125_mcg)

- [\\_2\\_amp\\_strz\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_194_150601_stanowisko_80_Plegridy_125_mcg_2_wstrz_w_ref.pdf)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/SRP/U\\_17\\_194\\_150601\\_stanowisko\\_80\\_Plegridy\\_125\\_mcg\\_2\\_wstrz\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/SRP/U_17_194_150601_stanowisko_80_Plegridy_125_mcg_2_wstrz_w_ref.pdf). (sierpień 2024)
- [122] Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/REK/RP\\_48\\_2015\\_Plegridy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/REK/RP_48_2015_Plegridy.pdf). (sierpień 2024)
- [123] Analiza Weryfikacyjna Agencji: Nr: AOTM-OT 4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/045/AWA/45\\_AWA\\_OT\\_4351\\_4\\_AVONEX\\_SM\\_powyzej\\_60\\_mies\\_%202014.04.24.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf)
- [124] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/045/SRP/U\\_16\\_247\\_140505\\_stanowisko\\_131\\_Avonex\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/SRP/U_16_247_140505_stanowisko_131_Avonex_w_ref.pdf) (sierpień 2024)
- [125] Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex,  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/045/REK/RP\\_116\\_2014\\_Avonex.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/REK/RP_116_2014_Avonex.pdf) (sierpień 2024).
- [126] Stanowisko Rady Przejrzystości nr203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/119/SRP/U\\_25\\_395\\_140707\\_stanowisko\\_203\\_Rebif\\_4\\_wklady\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/SRP/U_25_395_140707_stanowisko_203_Rebif_4_wklady_w_ref.pdf) (sierpień 2024)
- [127] Stanowisko Rady Przejrzystości nr204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/119/SRP/U\\_25\\_396\\_140707\\_stanowisko\\_204\\_Rebif\\_12\\_amp\\_strz\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/SRP/U_25_396_140707_stanowisko_204_Rebif_12_amp_strz_w_ref.pdf) (sierpień 2024)
- [128] Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1b)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/119/REK/RP\\_167\\_2014\\_Rebif.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/REK/RP_167_2014_Rebif.pdf). (sierpień 2024)
- [129] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie oceny leku Betaferon.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/112/SRP/U\\_33\\_341\\_151026\\_stanowisko\\_137\\_Betaferon\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/SRP/U_33_341_151026_stanowisko_137_Betaferon_w_ref.pdf) (sierpień 2024)
- [130] Rekomendacja nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/112/REK/RP\\_84\\_2015\\_betaferon.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/REK/RP_84_2015_betaferon.pdf). (sierpień 2024)
- [131] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/082/SRP/U\\_21\\_323\\_140609\\_stanowisko\\_174\\_Betaferon\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/SRP/U_21_323_140609_stanowisko_174_Betaferon_w_ref.pdf). (sierpień 2024)
- [132] Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b,  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/082/REK/RP\\_147\\_2014\\_Betaferon.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/REK/RP_147_2014_Betaferon.pdf). (sierpień 2024)
- [133] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (Kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/122/SRP/U\\_26\\_425\\_140721\\_stanowisko\\_221\\_Extavia\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/SRP/U_26_425_140721_stanowisko_221_Extavia_w_ref.pdf)
- [134] Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”.
- [135] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/122/REK/RP\\_172\\_2014\\_extavia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/REK/RP_172_2014_extavia.pdf)



- [136] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/045/SRP/U\\_19\\_225\\_RP\\_20120813\\_stanowisko\\_47\\_Copaxone.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/SRP/U_19_225_RP_20120813_stanowisko_47_Copaxone.pdf). (sierpień 2014)
- [137] Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/045/REK/RP\\_39\\_2012\\_Copaxon.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf). (sierpień 2024)
- [138] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/046/SRP/U\\_16\\_246\\_140505\\_stanowisko\\_130\\_Copaxone\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/SRP/U_16_246_140505_stanowisko_130_Copaxone_w_ref.pdf). (sierpień 2024)
- [139] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/046/REK/RP\\_117\\_2014\\_Copaxone.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/REK/RP_117_2014_Copaxone.pdf). (sierpień 2024)
- [140] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/025/ORP/U\\_6\\_60\\_150218\\_opinia\\_39\\_SM\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/025/ORP/U_6_60_150218_opinia_39_SM_off_label.pdf) (sierpień 2024)
- [141] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/228/SRP/U\\_42\\_683\\_141201\\_stanowisko\\_351\\_Tecfidera\\_fumaran\\_dimetylu\\_120\\_mg\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/SRP/U_42_683_141201_stanowisko_351_Tecfidera_fumaran_dimetylu_120_mg_w_ref.pdf)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/228/SRP/U\\_42\\_684\\_141201\\_stanowisko\\_352\\_Tecfidera\\_fumaran\\_dimetylu\\_240\\_mg\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/SRP/U_42_684_141201_stanowisko_352_Tecfidera_fumaran_dimetylu_240_mg_w_ref.pdf) (kwiecień 201)
- [142] Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/228/REK/RP\\_250\\_2014\\_Tecfidera.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/REK/RP_250_2014_Tecfidera.pdf).
- [143] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Aubagio  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/014/SRP/U\\_12\\_138\\_150413\\_stanowisko\\_50\\_Aubagio\\_teriflunomidu\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/SRP/U_12_138_150413_stanowisko_50_Aubagio_teriflunomidu_w_ref.pdf).
- [144] Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/014/REK/RP\\_30\\_2015\\_Aubagio.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf).
- [145] Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2017 z 12 czerwca 2017 roku (fumarany dimetylu)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/ORP/U\\_23\\_205\\_170612\\_opinia\\_153\\_dimethylis\\_fumaras\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_205_170612_opinia_153_dimethylis_fumaras_off_label.pdf).
- [146] Opinia Rady Przejrzystości nr 154/2017 z 12 czerwca 2017 roku (peginterferon beta-1a)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/ORP/U\\_23\\_206\\_170612\\_opinia\\_154\\_peginterferonum\\_beta\\_1a\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_206_170612_opinia_154_peginterferonum_beta_1a_off_label.pdf).
- [147] Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2017 z 12 czerwca 2017 roku (teryflunomid)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/ORP/U\\_23\\_204\\_170612\\_opinia\\_152\\_teriflunomidum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_204_170612_opinia_152_teriflunomidum_off_label.pdf).
- [148] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/057/SRP/U\\_25\\_150\\_14062021\\_s\\_73\\_Zeposia\\_ozanimodum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/SRP/U_25_150_14062021_s_73_Zeposia_ozanimodum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) (sierpień 2024)
- [149] Rekomendacja nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”



- [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/057/REK/2021\\_06\\_14\\_BP\\_Rekomendacja\\_73-2021\\_Zeposia\\_SM\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_73-2021_Zeposia_SM_BIP_REOPTR.pdf) (sierpień 2023)
- [150] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/054/SRP/U\\_36\\_236\\_12092022\\_s\\_86\\_Ponvory\\_ponesimodum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/054/SRP/U_36_236_12092022_s_86_Ponvory_ponesimodum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) (sierpień 2024)
- [151] Rekomendacja nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/054/REK/2022\\_09\\_12\\_BP\\_RP\\_nr\\_89\\_2022\\_Ponvory\\_publikacja\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/054/REK/2022_09_12_BP_RP_nr_89_2022_Ponvory_publikacja_BIP_REOPTR.pdf) (sierpień 2024)
- [152] Stanowisko RP 127/2021  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/125/SRP/U\\_52\\_308\\_22112021\\_s\\_127\\_Mavenclad\\_cladribinum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/SRP/U_52_308_22112021_s_127_Mavenclad_cladribinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf)
- [153] Rekomendacja 127/2021  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/125/REK/2021\\_11\\_25\\_BP\\_Rekomendacja%20127-2021\\_Mavenclad\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/REK/2021_11_25_BP_Rekomendacja%20127-2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf)
- [154] Stanowisko RP 87/2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/SRP/U\\_35\\_406\\_180924\\_stanowisko\\_87\\_Mavenclad\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/SRP/U_35_406_180924_stanowisko_87_Mavenclad_w_ref.pdf)
- [155] Rekomendacja 85/2018 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/REK/RP\\_85\\_2018\\_Mavenclad.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/REK/RP_85_2018_Mavenclad.pdf)
- [156] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (sierpień 2024).
- [157] PBAC, MEETING OUTCOME, marzec 2021. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf>
- [158] PBAC July 2017 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf>
- [159] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (
- [160] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [161] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [162] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, march 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [163] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [164] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [165] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/dimethyl-fumarate-psd-november-2019.pdf>
- [166] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2016, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [167] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2013, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [168] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cladribine-psd-nov-2021.pdf>
- [169] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>
- [170] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-cladribine-march11>

- [171] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/cladribine-psd-november-2017.pdf>
- [172] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/cladribine-psd-march-2018.pdf>
- [173] PBAC, Glatiramer acetate, Copaxone, Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting.
- [174] PBAC, MEETING OUTCOMES, marzec 2022, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v6.pdf>
- [175] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2014 PBAC Meeting Public Summary Document <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf>
- [176] PBAC, OUTCOMES – DEFERRALS, marzec 2020. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-03/deferrals-03-2020.pdf>
- [177] PBAC, Aubagio, November 2012, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/1st-time-decisions>
- [178] PBAC, Aubagio, July 2013, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [179] PBAC, Aubagio, November 2016, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>
- [180] CADTH <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports> (sierpień 2024)
- [181] CADTH, Common Drug Review, Kesimpta, ofatumumab, kwiecień 2021. <https://www.cadth.ca/ofatumumab>
- [182] CADTH Common Drug Review, Ocrevus, ocrelizumab [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519\\_Ocrevus\\_RMS\\_complete\\_Nov-23-17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf)
- [183] CADTH, Common Drug Review, Rebif, Interferon beta-1a, July-August, 2013 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rebif\\_Aug-19-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rebif_Aug-19-13.pdf)
- [184] CADTH, Common Drug Review, Tecfidera, Dimethyl fumarate, July-September, 2013 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tecfidera\\_September\\_30-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf)
- [185] CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad\\_Oct-26-18.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf)
- [186] CADTH, Common Drug Review, Copaxone, Glatiramer Acetate, September-November, 2009 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_comoplete\\_Copaxone\\_November-27-2009%20.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_comoplete_Copaxone_November-27-2009%20.pdf)
- [187] CADTH, Common Drug Review, Glatect, Glatiramer Acetate, July, 2016 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510\\_complete\\_Glatect-Jul-27-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510_complete_Glatect-Jul-27-e.pdf)
- [188] CADTH, Common Drug Review, Plegridy, Pegylated interferon beta-1a, November-December, 2015 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440\\_complete\\_Plegridy-Dec-21-15\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf)
- [189] CADTH, Common Drug Review, Zeposia, Ozanimod, czerwiec 2021. <https://www.cadth.ca/ozanimod> (listopad 2022)
- [190] CADTH, Common Drug Review, Aubagio, Teriflunomide, June 2014 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350\\_complete\\_Aubagio\\_Jun-19-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf)
- [191] NICE ublituximab <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11268> (sierpień 2024)
- [192] NICE ofatumumab <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699/chapter/1-Recommendations>
- [193] NICE ocrelizumab <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/chapter/1-Recommendations>
- [194] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA527] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/chapter/1-Recommendations>
- [195] NICE, Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. TA320, 27 August 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/chapter/1-Guidance>
- [196] NICE cladribine <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/chapter/1-Recommendations>
- [197] Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA624] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/chapter/1-Recommendations>
- [198] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Ponesimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance [TA767]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta767>

- [199] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance [TA706]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta706>
- [200] NICE, Teriflunomide for the treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. TA303, 22 January 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/chapter/1-Guidance>
- [201] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/> (sierpień 2024)
- [202] SMC ofatumumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf>
- [203] SMC ocrelizumab <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf>
- [204] SMC, Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). SMC 2003 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-avonex-abbreviatedsubmission-5803/>
- [205] SMC, Interferon beta-1a (Rebif®). SMC 2012 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-rebif-nonsubmission-82512/>
- [206] SMC, Interferon beta-1b (Betaferon®). SMC 2007 [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon\\_beta\\_1b\\_betaferon\\_\\_\\_\\_345-07\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon_beta_1b_betaferon____345-07_.pdf)
- [207] SMC, Tecfidera, Dimethyl Fumarate, April 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dimethyl-fumarate-tecfidera-fullsubmission-88613/>
- [208] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine\\_mavenclad\\_final\\_jan\\_2018\\_amended\\_070218\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf) cladribine
- [209] SMC, Copaxone, Glatiramer Acetate, December 2015 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glatiramer-acetate-copaxone-abbreviatedsubmission-110815/>
- [210] SMC [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2127/peginterferon\\_beta\\_1a\\_\\_plegridy\\_\\_final\\_dec\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2127/peginterferon_beta_1a__plegridy__final_dec_2014_for_website.pdf) peginterferon
- [211] SMC, Ponesimod (Ponvory®). SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ponesimod-ponvory-abbreviatedsubmission-2384/>
- [212] SMC, Ozanimod (Zeposia®). SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ozanimod-zeposia-fullsubmission-2309/> (
- [213] SMC, Teriflunomide, Aubagio <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriflunomide-aubagio-fullsubmission-94014/>
- [214] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/> (sierpień 2024)
- [215] AWMSG, ofatumumab (Kespimpta); reference no. 2468; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ofatumumab-kesimpta/>
- [216] AWMSG, Interferon beta-1a (Rebif®). For the treatment of patients with a single demyelinating event with an active inflammatory process. May 2012 <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-interferon-beta-1a-rebif-1510/>
- [217] AWMSG, interferon beta-1a <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/interferon-beta-1a-avonex/>
- [218] AWMSG dimethyl fumarate <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dimethyl-fumarate-tecfidera/>
- [219] AWMSG, cladribine <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cladribine-mavenclad/>
- [220] AWMSG glatiramer acetate <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/glatiramer-acetate-copaxone/>
- [221] AWMSG, Peginterferon beta-1a (Plegridy), reference no. 2013, <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asa-far/final-recommendation-peginterferonbeta-1a-plegridy-2013/> <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/peginterferon-beta-1a-plegridy1/>

- [222] AWMSG, ozanimod (Zeposia); reference no. 2490; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ozanimod-zeposia/>
- [223] AWMSG, ponesimod (Ponvory); reference no. 1453; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ponesimod-ponvory/>
- [224] AWMSG, teriflunomide (Aubagio); reference no. 565; <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/teriflunomide-aubagio/>
- [225] HAS <https://www.has-sante.fr/> (sierpień 2024)
- [226] HAS, Transparency Committee Opinion, Kesimpta (ofatumumab), 09 June 2021 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3270867/fr/kesimpta-ofatumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270867/fr/kesimpta-ofatumumab)
- [227] HAS Transparency Committee Opinion, Ocrevus (okrelizumab), [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16878\\_OCREVUS\\_PICins\\_SEP-R\\_avis2\\_CT16878\\_def.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16878_OCREVUS_PICins_SEP-R_avis2_CT16878_def.pdf)
- [228] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 10 octobre 2001. Rebif 22 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12)
- [229] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 5 octobre 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679419/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679419/fr/avonex)
- [230] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 18 décembre 2002. AVONEX 30 µg (6 MUI) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399738/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399738/fr/avonex)
- [231] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 6 mars 2002. REBIF 22 µg, REBIF 44 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12)
- [232] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. REBIF 22 µg REBIF 44 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-/0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12)
- [233] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 novembre 2009. REBIF 22 µg/0,5 ml, REBIF 44 µg/0,5 ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_883291/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_883291/fr/rebif)
- [234] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010 AVONEX 30 µg/0.5 mL [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_971048/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_971048/fr/avonex)
- [235] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010, REBIF 22 µg/0.5 mL solution for injection; REBIF 44 µg/0.5 mL solution for injection [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970613/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970613/fr/rebif)
- [236] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 octobre 2011. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1118591/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1118591/fr/rebif) (
- [237] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 juin 2012. REBIF 8,8 µg / 22 µg; REBIF 44 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1277882/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1277882/fr/rebif)
- [238] HAS, Transparency Committee Opinion, Rebif (interferon beta-1a), 11 Janvier 2017 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2742053/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742053/fr/rebif)
- [239] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. BETAFERON 250 µg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant)
- [240] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 octobre 2006. BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_455147/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_455147/fr/betaferon)
- [241] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970607/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970607/fr/betaferon)
- [242] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. BETAFERON 250 microgrammes/ml, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1742487/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1742487/fr/betaferon)
- [243] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 21 July 2010. EXTAVIA 250 microgram/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_971045/fr/extavia](https://www.has-sante.fr/jcms/c_971045/fr/extavia)

- [244] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2626675/fr/extavia](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2626675/fr/extavia)
- [245] HAS, Transparency Committee Opinion, Tecfidera (dimethyl fumarate), May 2014 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques) (listopad 2022)
- [246] HAS Transparency Committee Opinion, cladribine [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16607\\_MAVENCLAD\\_PICins\\_avis3\\_CT16607.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16607_MAVENCLAD_PICins_avis3_CT16607.pdf)
- [247] HAS Transparency Committee Opinion, cladribine [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18046\\_MAVENCLAD\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18046.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18046_MAVENCLAD_PIC_INS_AvisDef_CT18046.pdf) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/mavenclad\\_summary\\_ct18046.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/mavenclad_summary_ct18046.pdf)
- [248] HAS, AVIS DE LA COMMISSION 20 novembre 2002. COPAXONE 20 mg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28)
- [249] HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 6 April 2011. COPAXONE 20 mg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970611/fr/copaxone](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970611/fr/copaxone)
- [250] HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 22 juin 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2658573/fr/copaxone](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658573/fr/copaxone) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044\\_COPAXONE\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15044.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf)
- [251] HAS TRANSPARENCY COMMITTEE [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243409/fr/plegridy](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243409/fr/plegridy)
- [252] HAS, Transparency Committee Opinion, Plegridy (peginterferon beta-1a), April 2015 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques)
- [253] HAS, Transparency Committee Opinion, Ponvory (ponesimod), 07 September 2021 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3285195/fr/ponvory](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3285195/fr/ponvory)
- [254] HAS, Transparency Committee Opinion, Zeposia (ozanimod), 23 July 2022 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3226320/fr/zeposia-ozanimod](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226320/fr/zeposia-ozanimod)
- [255] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 March 2014 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur)
- [256] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 octobre 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722045/fr/aubagio](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722045/fr/aubagio)
- [257] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 2 OCTOBRE 2019 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3117100/fr/aubagio](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117100/fr/aubagio)
- [258] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 12 April 2022 [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983852/fr/aubagio-teriflunomide](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983852/fr/aubagio-teriflunomide)
- [259] G-BA ublituximab <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1054/#beschluesse>
- [260] G-BA <https://www.g-ba.de/> (sierpień 2024)
- [261] G-BA okrelizumab [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ocrelizumab\\_D-332\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf)
- [262] G-Ba Tecfidera, Dimethylfumarat, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse>
- [263] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/beschluesse>
- [264] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/beschluesse/5235/>
- [265] G-BA Mavenciad <https://www.g-ba.de/beschluesse/3313/> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3367/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Cladribin-Therapiekosten\\_D-327\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3367/2018-06-21_AM-RL-XII_Cladribin-Therapiekosten_D-327_BAnz.pdf)
- [266] G-BA ozanimod, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4651/> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4788/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-567\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4788/2021-04-15_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_BAnz.pdf)
- [267] SBU, <http://www.sbu.se/sv/> (sierpień 2024).
- [268] ChPL Kesimpta® (ofatumumab) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_pl.pdf)
- [269] ChPL Ocrevus® (okrelizumab) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf)

- [270] ChPL Zeposia® (ozanimod) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zeposia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf)
- [271] ChPL Ponvory® (ponesimod) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf)
- [272] ChPL Avonex® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf)
- [273] ChPL Betaferon® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf)
- [274] ChPL Copaxone®.
- [275] ChPL Tecfidera® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf)
- [276] ChPL Plegridy® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf)
- [277] ChPL Aubagio® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf)
- [278] ChPL Mavenclad® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf)



## 8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ublitksymabem w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.29 [2]. Zmiany wynikające z dodania zapisów dla ublitksymabu podkreślono w tekście. ....	14
Tabela 2. Charakterystyka postaci stwardnienia rozsianego oraz zespołu izolowanego klinicznie [6], [10], [9], [15], [16], [17].	19
Tabela 3. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [18]. .....	19
Tabela 4. Kluczowe badania w diagnostyce stwardnienia rozsianego [9], [21], [28], [34]. .....	24
Tabela 5. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w 2022 roku, w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców na świecie, w Europie i w poszczególnych krajach sąsiadujących z Polską [51]. .....	30
Tabela 6. Zapadalność i chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce na podstawie danych z różnych źródeł, opublikowanych od 2018 roku. ....	31
Tabela 7. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016, na podstawie danych z NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) [57]. .....	32
Tabela 8. Liczebność populacji włączanej i leczonej w ramach programu lekowego B.29 w latach 2014 – 2021 [64]. .....	33
Tabela 9. Liczba pacjentów, u których zastosowano poszczególne leki modyfikujące przebieg choroby w ramach programu lekowego B.29 [89], [90]. .....	35
Tabela 10. Liczba chorych na SM korzystających ze świadczeń innych niż rozliczane w programach lekowych, liczba tych świadczeń, wartość ich refundacji, wydatki na pacjenta – dane z Raportu , za lata 2018-2021 [92]. .....	36
Tabela 11. Średnie wartość świadczeń udzielanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym oraz wartość tych świadczeń – dane z Raportu , za lata 2018-2021 [92]. .....	37
Tabela 12. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenie społeczne [91]. .....	40
Tabela 13. Dawkowanie i droga podania aktualnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego stosowanych w Polsce [5], [78], [100]. .....	44
Tabela 14. Zestawienie leków modyfikujących przebieg choroby, refundowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego* w Polsce, w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” [5]. .....	45
Tabela 15. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia rzutowych postaci stwardnienia rozsianego (sierpień 2024) opublikowanych od 2018 roku. ....	49
Tabela 16. Różnice pomiędzy ublitksymabem a innymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD-20 stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego [1], [5], [84], [268], [269]. .....	58
Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (sierpień 2024). .....	69
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana (ublitksymab) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (sierpień 2024 roku). .....	78
Tabela 19. Porównanie kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego McDonalda z 2010 roku [9], [35] oraz najnowszych kryteriów McDonalda z 2017 roku [36]. .....	105
Tabela 20. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego [113]. .....	110
Tabela 21. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych [113]. .....	111
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Briumvi® (ublitksymab) [1]. .....	113
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) [268] i Ocrevus (okrelizumab) [269]. .....	118
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zesposia® (ozanimod) [270] i Ponvory® (ponesimod) [271]. .....	123

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [272] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [273]. .....	128
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) [274] oraz Tecfidera® (fumarany dimetylu) [275]. .....	133
Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [276] oraz Aubagio® (teryflunomid) [277]. .....	136
Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad® (kladrybina) [278]. ....	142

### Spis rysunków

Rysunek 1. Objawy stwardnienia rozsianego - opracowane na podstawie zmodyfikowanej grafiki z referencji [31]. ....	23
Rysunek 2. Chorobowość stwardnienia rozsianego w poszczególnych krajach, na podstawie danych z MS Atlas, z 2022 roku [51]. .....	29
Rysunek 3. Chorobowość stwardnienia rozsianego w 2019 roku w Polsce, w podziale na poszczególne województwa – dane z Raportu „Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce” [19]. ....	32
Rysunek 4. Zmiany w udziale w refundacji poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2021, przedstawione w Analizie weryfikacyjnej [63]. ....	34
Rysunek 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w programach leczenia stwardnienia rozsianego w latach 2013-2019 – dane z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92]. ....	38
Rysunek 6. Wartość refundacji leków modyfikujących przebieg choroby refundowanych w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego w latach 2013-2021 (w mln zł) – dane z Raportu „Dostęp do diagnostyki i leczenia chorych na stwardnienie rozsiane” [92]. ....	38
Rysunek 7. Porównanie wiązania się ublitusymabu, ofatumumabu, okrelizumabu i rytuksymabu z epitopami na cząsteczce CD20 [83]. ....	59



## 9. ANEKS

### 9.1. PORÓWNANIE KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH McDONALDA Z 2010 I 2017 ROKU

Tabela 19. Porównanie kryteriów rozpoznania stwardnienia rozsianego McDonalda z 2010 roku [9], [35] oraz najnowszych kryteriów McDonalda z 2017 roku [36].

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

Kryteria McDonalda z 2010 roku		Kryteria McDonalda z 2017 roku		
Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego	Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi		Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
	SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym)^^^; lub b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN, 2) W odniesieniu do czasowego rozsiania zmian: a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.			płynie mózgowo-rdzeniowym^
Postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM).	Postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione $\geq 2$ z 3 poniższych kryteriów*: 1) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozsianie zmian w mózgu na podstawie $\geq 1$ ogniska na obrazach T2-zależnych** w $\geq 1$ lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe). 2) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozsianie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie $\geq 2$ ognisk na obrazach T2-zależnych** rdzenia kręgowego. 3) Dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG).	1 rzut kliniczny	1	Wieloogniskowość wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego obejmującego inny obszar ośrodkowego układu nerwowego lub MRI <sup>++</sup> lub Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI <sup>§</sup> lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym^
Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U pacjenta z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia wymienione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.		Jeżeli wymienione kryteria McDonalda 2017 są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. Jeśli podejrzewa się stwardnienie rozsiane z powodu wystąpienia zespołu izolowanego klinicznie, ale kryteria McDonalda w 2017 r. nie są całkowicie spełnione, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u		

Kryteria McDonalda z 2010 roku		Kryteria McDonalda z 2017 roku	
Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego	Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
<p>* Rzutem określa się wystąpienie objawów typowych dla ostrego epizodu zapalnego powodującego demielinizację w obrębie OUN, zgłaszanych subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzanych obiektywnie, występujących aktualnie lub w przeszłości, utrzymujących się przez <math>\geq 24</math> h i niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem. Rzut należy udokumentować badaniem neurologicznym przeprowadzonym w czasie trwania rzutu, chociaż w niektórych przypadkach za wiarygodny dowód przebytego epizodu demielinizacji można uznać dane z wywiadu wskazujące na typowe objawy i przebieg rzutu SM, nawet jeżeli nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych. Napadowe zaburzenia neurologiczne (aktualne lub przebyte) powinny występować w postaci licznych epizodów utrzymujących się przez <math>\geq 24</math> h.</p> <p>Ustalenie pewnego rozpoznania SM wymaga potwierdzenia <math>\geq 1</math> rzutu badaniem neurologicznym, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów zgłaszających zaburzenia widzenia lub neuroobrazowaniem za pomocą MR pokazującym ogniska demielinizacji w obszarach OUN zgodnych z lokalizacją stwierdzonych wcześniej zaburzeń neurologicznych.</p> <p>** Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie obiektywnych objawów neurologicznych udokumentowanych w czasie 2 rzutów jest najpewniejsze. Za wiarygodne dane z wywiadu, wskazujące na przebycie 1 rzutu, w czasie którego nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych, można uznać przebyte epizody, cechujące się objawami i przebiegiem typowym dla zapalnego procesu demielinizacyjnego; niemniej jednak <math>\geq 1</math> rzut musi być potwierdzony objawami neurologicznymi stwierdzanymi obiektywnie.</p> <p>^ Żadne dodatkowe badania nie są wymagane. Pożądane jest jednak, aby w każdym przypadku rozpoznania SM oceniać wyniki badań neuroobrazowych zgodnie z przedstawionymi kryteriami. Jeżeli wykonano badania neuroobrazowe lub inne badania dodatkowe (np. badanie PMR), a uzyskane wyniki są ujemne, należy zachować szczególną ostrożność przed ustaleniem rozpoznania SM, rozważając konieczność inne możliwe przyczyny. Rozpoznanie SM można ustalić jedynie, gdy nie ma bardziej wiarygodnego wyjaśnienia zaburzeń występujących u pacjenta. Ponadto, rozpoznanie SM muszą potwierdzać objawy obiektywne.</p> <p>^^ Nie ma wymogu stwierdzenia ognisk wykazujących wzmocnienie sygnału po podaniu gadolinowego środka kontrastowego; u pacjentów z zespołem pniowym lub rdzeniowym nie liczy się ognisk wywołujących objawy kliniczne.</p>		<p>pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Atak kliniczny – atak, nawrót, zaostrzenie i (w przypadku jeżeli jest to pierwszy epizod) zespół izolowany klinicznie są synonimami. Zespół izolowany klinicznie – jednorazowy epizod kliniczny zgłaszany subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzany obiektywnie, z objawami i zmianami odzwierciedlającymi ogniskowy lub wielogniskowy zapalny proces demielinizacyjny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, rozwijający się ostro lub podostro, utrzymujący się przez <math>\geq 24</math> h, ustępujący lub nie i niezwiązany z gorączką ani zakażeniem; podobny do typowego rzutu SM (ataku i zaostrzenia), jednakże występujący u pacjenta bez rozpoznanego SM. W przypadku, gdy u pacjenta zostanie następnie zdiagnozowane SM, zespół izolowany klinicznie jest uznawany jako pierwszy rzut choroby u pacjenta.</p> <p>Zespół izolowany klinicznie może być jednoogniskowy (patologiczne zmiany w jednym miejscu) lub wielogniskowy. Specyficzne objawy zespołu izolowanego klinicznie zależą od anatomicznej lokalizacji zmian.</p> <p>* Nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowych testów w celu wykazania wielogniskowości i wieloczasowości zmian. Jednakże w przypadku gdy wykonanie MRI nie jest możliwe, należy wykonać MRI mózgu u wszystkich pacjentów, u których jest brane pod uwagę rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Ponadto należy rozważyć wykonanie badania MRI rdzenia kręgowego lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z niewystarczającą liczbą dowodów klinicznych i MRI potwierdzających SM; w przypadku stwierdzenia zmian innych niż typowe dla zespołu izolowanego klinicznie lub nietypowych objawów. Jeśli wyniki obrazowania lub innych testów (np. badania płynu mózgowo-rdzeniowego) są negatywne, należy zachować ostrożność przed rozpoznaniem SM i rozważyć inne alternatywne diagnozy.</p> <p>† Diagnoza kliniczna oparta na obiektywnych danych klinicznych dla dwóch ataków jest najpewniejsza. Wiarygodne dowody historyczne dotyczące jednego ataku w przeszłości, w przypadku braku udokumentowanych obiektywnych wyników badań neurologicznych, mogą obejmować historyczne epizody z objawami i rozwojem charakterystycznym dla wcześniejszego zapalnego ataku demielinizacyjnego; jednak przynajmniej jeden atak musi być poparty obiektywnymi danymi. W przypadku braku obiektywnych dowodów, należy zachować ostrożność.</p> <p>++ Rozwój zmian w różnych anatomicznie lokalizacjach ośrodkowego układu nerwowego, wskazujący na wielogniskowy proces chorobowy w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>§ Rozwój lub pojawienie się nowych zmian (ognisk) w ośrodkowym układzie nerwowym, w czasie.</p> <p>^ Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wskazuje na wieloczasowość zmian, ale może zastąpić wymóg wykazania tego objawu.</p>	

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

Aktualizacja kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2017 roku różni się od poprzednich wersji poniższymi aspektami [35], [36]:

- zrezygnowano z różnicowania zmian objawowych i bezobjawowych w celu wykazania rozsiania przestrzennego i czasowego;
- kryteria rozsiania przestrzennego rozszerzono o zmiany w korze mózgowej;

- u pacjentów z typowym klinicznie izolowanym zespołem (CIS) i objawami klinicznymi lub rozszianymi zmianami stwierdzonymi na podstawie rezonansu magnetycznego, obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym można rozpoznać stwardnienie rozsiane;
- kryteria diagnostyczne dla pierwotnie postępującej postaci SM z 2017 roku pozostały takie same jak z 2010 roku z wyjątkiem usunięcia rozróżnienia między objawowymi a bezobjawowymi zmianami w MRI i możliwości uwzględnienia korowych zmian;
- w chwili rozpoznania należy określić tymczasowy przebieg choroby oraz jej aktywność w oparciu o dane z poprzedniego roku. Postać choroby powinna być okresowo poddawana ponownej ocenie w oparciu o aktualne informacje. Zalecenie stanowi dodatek do wcześniejszych kryteriów.

## 9.2. LECZENIE RZUTÓW I LECZENIE OBJAWOWE STWARDNIENIA ROZSIANEGO

### Terapia rzutów stwardnienia rozsianego

Leczenie potwierdzonych rzutów odbywa się zazwyczaj w szpitalu i ma na celu zatrzymanie procesów zapalnych w układzie nerwowym (zmniejszeniu uwalniania cytokin prozapalnych, ograniczeniu wewnątrzpłynowej syntezy IgG oraz stabilizacji przepuszczalności bariery krew–mózg) i szybsze ustąpienie objawów neurologicznych choroby [78].

W zależności od ciężkości rzutu, glikokortykosteroidy można stosować w postaci dożylniej w ciężkich rzutach lub doustnej w rzutach łagodnych [6]. **Najczęściej stosuje się metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g raz dziennie przez kolejne 5 dni oraz w przypadku łagodniejszych rzutów prednizon doustnie w dawce 60 mg/dzień przez 10 dni.** Decyzja o zastosowaniu GKS zawsze powinna zostać dokładnie rozważona i klinicznie uzasadniona. Nie zaleca się podawania GKS w sposób przewlekły bądź regularny. Zazwyczaj przyjmuje się, że jeżeli w ciągu roku występuje więcej niż jeden rzut, wskazuje to na konieczność rozpoczęcia leczenia modyfikującego przebieg choroby lub zmiany dotychczas stosowanej terapii [99].

Inną możliwością leczenia rzutów choroby jest zastosowanie plazmaferezy, jednakże terapia ta jest przeznaczona wyłącznie dla małej grupy pacjentów z bardzo nasilonymi objawami, którzy nie reagują na glikokortykosteroidy [6].

### Leczenie objawowe

Celem leczenia objawowego jest głównie całkowite wycofanie lub przynajmniej redukcja nasilenia objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby. Leczenie objawowe dostosowywane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości w odniesieniu do spastyczności, bólu, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń oddawania moczu, zaparć oraz zaburzeń czynności seksualnych [9], [6].

Leczenie spastyczności ma na celu poprawę sprawności ruchowej, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zapobieganie powstawaniu przykurczów i zaniku mięśni, ułatwienie pielęgnacji chorego oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. Skuteczne leczenie spastyczności może poprawiać zarówno zaburzone funkcje, jak i zapobiegać wtórnym powikłaniom. By to osiągnąć, powinno być postępowaniem wielokierunkowym, obejmującym w zależności od indywidualnych potrzeb: fizjoterapię, terapię zajęciową, stosowanie ortez i środków zaopatrzenia ortopedycznego, zapewnienie właściwych pozycji ułożeniowych, farmakoterapię, leczenie ortopedyczne.

W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni (w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem mięśni leczenie spastyczności nie jest wskazane, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może utrudniać poruszanie się), leczenie farmakologiczne obejmuje działanie ośrodkowe, a w razie ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne. Zaleca się stosowanie następujących leków: baklofenu, tyzanidyny, benzodiazepin – diazepamu, klonazepamu, toksyny botulinowej (podawanej miejscowo) [9], [6], [65].

Leczenie osłabienia, zmęczenia mięśni – u pacjentów, u których osłabienie jest wynikiem beczynności ruchowej, poprawę może przynieść fizjoterapia. W terapii farmakologicznej można podjąć próbę zastosowania doustnej famprydyny, która poprawia przewodzenie potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny; w przypadku zespołu przewlekłego zmęczenia należy rozważyć leczenie amantadyną, alfakalcidolem, famprydyną lub modafinilem [9], [6], [65].

Leczenie ataksji i drżenia – podstawą terapii pozostają postępowanie fizjoterapeutyczne (kinezyterapia i fizykoterapia), terapia zajęciowa oraz zaopatrzenie i pomoce ortopedyczne (obciążające, adaptacyjne, unieruchamiające). W leczeniu farmakologicznym drżenia należy rozważyć terapię propranololem, a w przypadku jego nieskuteczności – monoterapię lekami przeciwpadaczkowymi: karbamazepiną, gabapentyną, prymidonem lub topiramatem. W przypadku braku skuteczności monoterapii można zastosować leczenie skojarzone – propranololem i lekiem przeciwpadaczkowym. W przypadku drżenia, które zaburza codzienne funkcjonowanie, nie reaguje na leczenie farmakologiczne lub gdy leczenie farmakologiczne przebiega z nasilonymi działaniami niepożądanymi, można rozważyć leczenie operacyjne (głęboka stymulacja wzgórza) [65].

Leczenie przewlekłego bólu – obejmuje podanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, gabapentyny), leków przeciwdepresyjnych (imipraminy) oraz leków zwiotczających mięśnie (baklofenu) [9], [6]. Leczenie bólu neuropatycznego u chorych na stwardnienie rozsiane powinno być oparte na aktualnych wytycznych terapii bólu z uwzględnieniem drabiny analgetycznej (leki przeciwdepresyjne -> przeciwpadaczkowe -> tramadol-> opioidy). Dodatkowo można zalecać wybrane zabiegi fizjoterapeutyczne [65].

Leczenie zaburzeń oddawania moczu – celem leczenia zaburzeń oddawania moczu jest zapobieganie nawracającym zakażeniom. W początkowym okresie może ograniczyć się do zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów i regularnego oddawania moczu, przy czym w późniejszym etapie konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego (leczenie cholinolityczne, toksyna botulinowa, leki cholinomimetyczne, leki alfa-adrenolityczne) [9], [6].

Leczenia zaburzeń czynności jelita grubego - pacjentom należy zalecać prowadzenie dzienniczka kontroli oddawania stolca, ponadto zaleca się terapie nefarmakologiczne oraz kontrolowane leczenie farmakologiczne (przewlekłe stosowanie może prowadzić do utrwalenia zaburzeń perystaltyki i konieczności nawykowego przyjmowania leków) [65].

Leczenie zaburzeń czynności seksualnych obejmuje miejscowe stosowanie maści zawierających estrogeny lub lubrykanty w przypadku dysparenuria u kobiet, natomiast wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy 5, apomorfina lub johimbiny w przypadku zaburzeń wzwodu u mężczyzn [9], [6].

Leczenie zaburzeń psychiatrycznych zależne jest od rodzaju występujących zaburzeń – wskazana jest wizyta u psychiatry; w przypadku zaburzeń depresyjnych najczęściej stosuje się: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy.

Równolegle z prowadzoną steroidoterapią oraz bezpośrednio po jej zakończeniu uzasadnione jest podjęcie rehabilitacji dostosowanej do potrzeb i możliwości chorego [6].

### 9.3. MONITOROWANIE PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO - DODATKOWE INFORMACJE

Tabela 20. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkego [113].

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkego FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.



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

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

**Tabela 21. Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej (EDSS) wg Kurtzkiego – zasady punktacji w skalach funkcjonalnych [113].**

Skala funkcjonalna (FS)	Punktacja objawów w skali funkcjonalnej
<b>Funkcje układu piramidowego</b>	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Minimalna niesprawność 3 - Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza; znaczna monopareza 4 - Znaczna parapareza lub hemipareza, umiarkowana tetrapareza lub monoplegia 5 - Paraplegia, hemiplegia lub znaczna tetrapareza 6 – Tetraplegia V – Brak danych
<b>Funkcje mózdzku</b>	0 – Norma 1 - Objawy uszkodzenia, bez niesprawności 2 - Łagodna ataksja 3 - Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn 4 - Znaczna ataksja wszystkich kończyn 5 - Niezdolny do wykonania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji V - Brak danych X - Zaznaczyć przy ocenie (stopień 0–5), kiedy nasilony niedowład utrudnia badanie (ocena na stopień 3 lub wyższy w SF układu piramidowego)
<b>Funkcje pnia mózgu</b>	0 – Norma 1 - Jedynie objawy uszkodzenia bez niesprawności 2 - Umiarkowany oczopląs lub inna łagodna niesprawność 3 - Wybitny oczopląs, znaczne osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych lub umiarkowana niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 4 - Znaczna dyzartria lub znaczna niesprawność w zakresie innych nerwów czaszkowych 5 - Niezdolność do połykania lub mówienia

Skala funkcjonalna (FS)	Punkcja objawów w skali funkcjonalnej
	V – Brak danych
<b>Funkcje układu czucia</b>	0 – Norma 1 - Osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie jednej lub dwóch kończyn 2 - Łagodne osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane osłabienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub izolowane osłabienie czucia wibracji lub czucia powierzchniowego w obrębie trzech lub czterech kończyn 3 - Umiarkowane osłabienie jednego z rodzajów czucia: dotyku, bólu lub ułożenia i/lub całkowite zniesienie czucia wibracji w jednej lub dwóch kończynach lub łagodne osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane osłabienie wszystkich rodzajów czucia proprioceptywnego w trzech lub czterech kończynach 4 - Znaczne osłabienie czucia dotyku lub bólu, lub utrata czucia proprioceptywnego, izolowane lub w połączeniu w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie osłabienie czucia proprioceptywnego w więcej niż dwóch kończynach 5 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia w jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane osłabienie czucia dotyku lub bólu i/lub czucia proprioceptywnego w obrębie większości powierzchni ciała poniżej głowy 6 - Całkowita utrata wszystkich rodzajów czucia poniżej głowy V – Brak danych
<b>Funkcje jelit i pęcherza moczowego</b>	0 – Norma 1 - Łagodne zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu 2 - Umiarkowane zaburzenia w oddawaniu moczu, nagłe parcie na mocz lub zatrzymanie moczu; umiarkowane upośledzenie funkcji jelit lub rzadkie nietrzymanie moczu 3 - Częste nietrzymanie moczu 4 - Konieczność stałego cewnikowania 5 - Utrata funkcji pęcherza moczowego 6 - Całkowita utrata funkcji pęcherza moczowego i pasażu jelitowego V – Brak danych
<b>Funkcje wzrokowe (widzenie)</b>	0 – Norma 1 - Mroczek centralny w polu widzenia ze skorygowaną ostrością widzenia lepszą niż 20/30 (0,67) 2 - Mroczek w polu widzenia w oku gorszym, z maksymalną skorygowaną ostrością widzenia w zakresie od 20/30 do 20/59 (0,67–0,34) 3 - Duży mroczek w polu widzenia w oku gorszym lub umiarkowane ograniczenie pola widzenia, maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) w zakresie od 20/60 do 20/99 (0,33–0,21) 4 - Znaczne ograniczenie pola widzenia w oku gorszym i z maksymalną ostrością widzenia (skorygowaną) w zakresie od 20/100 do 20/200 (0,20–0,10); stopień 3 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) 5 - W gorszym oku maksymalna ostrość widzenia (skorygowana) poniżej 20/200 (< 0,10); stopień 4 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) 6 - Stopień 5 plus maksymalna ostrość widzenia w oku lepszym w zakresie poniżej 20/60 (< 0,33) V – Brak danych
<b>Funkcje umysłowe</b>	0 – Norma 1 - Jedynie zaburzenia nastroju (nie wpływa na wynik EDSS) 2 - Łagodne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 3 - Umiarkowane upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 4 - Znaczne upośledzenie funkcji umysłowych (myślenia) 5 - Otepienie lub ciężka niesprawność umysłowa V – Brak danych
<b>Inne funkcje</b>	0 - Brak innych deficytów 1 - Jakikolwiek inny deficyt neurologiczny związany z SM V – Brak danych



## 9.4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO BRIUMVI® (UBLITUKSYMAB)

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Briumvi® (ublituksymab) [1].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	Ublituksymab (Briumvi®) 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AG14.
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Każda fiolka zawiera 150 mg ublituksymabu w 6 ml koncentratu o stężeniu 25 mg/ml. Stężenie końcowe po rozcieńczeniu wynosi około 0,6 mg/ml dla pierwszej infuzji i 1,8 mg/ml dla drugiej infuzji i wszystkich kolejnych infuzji. Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w klonie szczurzej linii komórek szpiczaka YB2/0.  <u>Postać farmaceutyczna:</u> Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [roztwór jałowy] Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Wartość pH roztworu wynosi od 6,3 do 6,7, a osmolalność od 340 do 380 mOsm/kg.
<b>Mechanizm działania</b>	Ublituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym selektywnie przeciwko komórkom 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 ani komórkach plazmatycznych. Wiązanie ublituksymabu do CD20 indukuje lisę limfocytów B CD20+, głównie poprzez cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) i w mniejszym stopniu poprzez cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC). Ze względu na swoisty wzór glikozylacji regionu Fc ublituksymab wykazuje zwiększone powinowactwo do FcγRIIIa (CD16) i zależną od przeciwciał cytolizę komórkową wobec limfocytów B.  <u>Działanie farmakodynamiczne</u> Leczenie ublituksymabem prowadzi do szybkiej deplecji limfocytów B CD19+ we krwi pierwszego dnia po leczeniu, co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne. Utrzymywało się to przez cały okres leczenia. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność ublituksymabu zaburza rozpoznawanie CD20 w teście. W badaniach fazy III leczenie ublituksymabem prowadziło do mediany zmniejszenia liczby limfocytów B CD19+ o 97% w stosunku do wartości wyjściowych po pierwszej infuzji w obu badaniach i liczba ta pozostała po deplecji na tym poziomie przez cały okres podawania leku. W badaniach fazy III pomiędzy każdą dawką ublituksymabu 5,5% pacjentów wykazało odnowę limfocytów B (> dolnej granicy normy (DGN) lub wartości wyjściowej) w co najmniej w jednym punkcie czasowym.  Najdłuższy okres obserwacji po ostatniej infuzji ublituksymabu w badaniach fazy III wskazuje, że mediana czasu do odnowy limfocytów B (powrotu do wartości wyjściowej/DGN - w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) wynosiła 70 tygodni.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Briumvi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing multiple sclerosis</i> , RMS) z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, którzy mają dostęp do odpowiedniego wsparcia medycznego do leczenia ciężkich reakcji, takich jak poważne reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRR).  <u>Premedykacja w celu zmniejszenia reakcji związanych z infuzją</u> Przed każdą infuzją konieczne jest podanie (doustne, dożylnie, domięśniowe lub podskórne) następujących dwóch rodzajów leków do premedykacji, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg metyloprednizolonu lub 10-20 mg deksametazonu (lub odpowiednika) około 30-60 minut przed każdą infuzją; <ul style="list-style-type: none"> <li>• difenhydraminy około 30-60 minut przed każdą infuzją.</li> </ul> </li> </ul> Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana Ublituksymab (Briumvi®) 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Pierwsza i druga dawka</u></p> <p>Pierwsza dawka jest podawana jako 150 mg infuzja dożylna ublituksymabu (pierwsza infuzja), po której następuje infuzja dożylna 450 mg ublituksymabu (druga infuzja) 2 tygodnie później.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kolejne dawki</u></p> <p>Kolejne dawki są podawane jako pojedyncze infuzje dożylne 450 mg ublituksymabu co 24 tygodnie (tabela 1). Pierwszą z kolejnych dawek 450 mg ublituksymabu należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji.</p> <p>Należy zachować minimalny odstęp 5 miesięcy pomiędzy dawkami ublituksymabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dostosowanie infuzji w przypadku IRR</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Zagrażające życiu IRR</u></p> <p>Jeśli w czasie infuzji wystąpią objawy zagrażające życiu lub powodującej niesprawność reakcji związanej z infuzją, infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie. U tych pacjentów należy na trwałe przerwać leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciężkie IRR</u></p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją, infuzję należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. Infuzję można wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. W przypadku wznowienia szybkość infuzji powinna wynosić połowę szybkości infuzji w momencie wystąpienia IRR. Jeśli szybkość ta będzie dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć w sposób opisany w ChPL.</p> <p style="text-align: center;"><u>Łagodne do umiarkowanych IRR</u></p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi łagodna do umiarkowanej IRR, szybkość infuzji należy zmniejszyć do połowy szybkości w momencie wystąpienia zdarzenia. Zmniejszoną szybkość należy utrzymać przez co najmniej 30 minut. Jeśli zmniejszona szybkość jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji można następnie zwiększyć w sposób opisany w ChPL.</p> <p style="text-align: center;"><u>Modyfikacje dawki podczas leczenia</u></p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki. W przypadku przerwania podawania dawki lub zmniejszenia szybkości infuzji z powodu IRR, całkowity czas trwania infuzji byłby zwiększony, ale nie dawka całkowita.</p> <p style="text-align: center;"><u>Opóźnione lub pominięte dawki</u></p> <p>W razie pominięcia infuzji, należy ją podać jak najszybciej. Nie należy czekać z podaniem pominiętej lub opuszczonej dawki do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Pomiedzy dawkami należy zachować odstęp w leczeniu wynoszący 24 tygodnie (minimum 5 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Dorośli w wieku powyżej 55 lat i osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Na podstawie dostępnych, ograniczonych danych dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 55 lat nie jest uważane za konieczne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Briumvi u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Briumvi jest podawany w infuzji dożylną przez oddzielną linię. Infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p style="text-align: center;">Szczegóły przedstawiono w tabeli zamieszczonej w ChPL.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	Ublituksymab (Briumvi®) 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Roztwory do infuzji dożylnych przygotowuje się przez rozcieńczenie produktu leczniczego w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do końcowego stężenia 0,6 mg/ml dla pierwszej infuzji i 1,8 mg/ml dla drugiej infuzji i wszystkich kolejnych infuzji.
<b>Sposób podawania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Sposób podawania</u></p> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Briumvi jest podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię. Infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p style="text-align: center;">Szczegóły przedstawiono w tabeli zamieszczonej w ChPL.</p> <p>Roztwory do infuzji dożylnych przygotowuje się przez rozcieńczenie produktu leczniczego w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do końcowego stężenia 0,6 mg/ml dla pierwszej infuzji i 1,8 mg/ml dla drugiej infuzji i wszystkich kolejnych infuzji.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie aktywne zakażenie.</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwierdzone aktywne nowotwory złośliwe.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje związane z infuzją (IRR)</u></p> <p>Objawy IRR mogą obejmować gorączkę, dreszcze, ból głowy, tachykardię, nudności, ból brzucha, podrażnienie gardła, rumień i reakcję anafilaktyczną. Pacjentom należy podać kortykosteroid i lek antyhistaminowy, jako premedykację, aby zmniejszyć częstość i nasilenie IRR. Można również rozważyć dodanie leku przeciwgorączkowego (np. paracetamolu). Pacjentów leczonych ublituksymabem należy obserwować podczas infuzji. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu pierwszych dwóch infuzji. Kolejne infuzje nie wymagają monitorowania po infuzji, chyba że zaobserwowano IRR i (lub) nadwrażliwość. Lekarze powinni informować pacjentów, że reakcje IRR mogą występować do 24 godzin po infuzji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenie</u></p> <p>Podanie należy opóźnić u pacjentów z aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Zaleca się sprawdzenie stanu odporności pacjenta przed podaniem dawki, ponieważ pacjenci z ciężkimi zaburzeniami odporności (np. znaczna neutropenia lub limfopenia) nie powinni być leczeni. Ublituksymab może wywoływać poważne, czasami zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu zakażenia.</p> <p>Większość poważnych zakażeń, które wystąpiły w kontrolowanych badaniach klinicznych w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RMS), ustąpiła. Stwierdzono 3 zgony związane z zakażeniami, wszystkie u pacjentów leczonych ublituksymabem. Zakażenia, które doprowadziły do zgonu, to zapalenie mózgu w następstwie odry, zapalenie płuc i pooperacyjne zapalenie jajowodu po ciąży pozamacicznej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML)</u></p> <p>U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 bardzo rzadko stwierdzano zakażenie wirusem Johna Cunninghama (ang. John Cunningham virus, JCV) powodującym PML, zwykle związane z czynnikami ryzyka (np. populacja pacjentów, limfopenia, zaawansowany wiek, politerapia lekami immunosupresyjnymi).</p> <p>Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, gdyż mogą one przypominać stwardnienie rozsiane. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie ublituksymabu. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania rezonansem magnetycznym (MRI), najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) JCV oraz powtarzane badania neurologiczne. W przypadku potwierdzenia PML należy na stałe przerwać leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)</u></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	Ublituksymab (Briumvi®) 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 zgłaszano reaktywację HBV, w niektórych przypadkach prowadzącą do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tzn. aktywne zakażenie potwierdzone dodatnimi wynikami badań na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBV) nie należy leczyć ublituksymabem. Pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych (tzn. ujemny wynik HBsAg i dodatni wynik przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (HBcAb+) lub nosicieli HBV (obecność antygeny powierzchniowego, HBsAg+) należy skonsultować u specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi w czasie lub po zakończeniu leczenia i podawanie szczepionek żywych atenuowanych lub żywych nie jest zalecane w czasie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. Wszystkie szczepienia należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz, w miarę możliwości, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w przypadku szczepionek inaktywowanych.</p> <p><u>Szczepienia niemowląt urodzonych przez matki leczone ublituksymabem podczas ciąży</u> Niemowlętom, których matki leczono ublituksymabem podczas ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko związane z żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami. Zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem. Szczepionki inaktywowane można podawać zgodnie ze wskazaniem przed powrotem do normy po deplecji limfocytów B. Należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby określić, czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną. Bezpieczeństwo i termin szczepienia należy omówić z lekarzem niemowlęcia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Sód</u></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L. Avda. Barcelona 69 08970 Sant Joan Despí - Barcelona Hiszpania
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/23/1730/001 EU/1/23/1730/002
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 maja 2023 r.
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p>lan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	Ublituksymab (Briumvi®) 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

## 9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA UBLITUKSYMABU

Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) [268] i Ocrevus (okrelizumab) [269].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AG12	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA36.
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Kesimpta 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 20 mg ofatumumabu w 0,4 ml roztworu (50 mg/ml). Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w mysiej linii komórkowej (NS0) metodą rekombinacji DNA.  <b>Postać farmaceutyczna:</b> Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz Sensoready) Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego oraz bezbarwny do lekko brązowawożółtego.	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. Okrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.  <b>Postać farmaceutyczna:</b> Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do jasnobrązowego.
<b>Mechanizm działania</b>	Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 (IgG1) anti-CD20. Częsteczką CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną z ekspresją na limfocytach B od etapu pre-B po dojrzałe limfocyty B. Ponadto, ekspresję cząsteczki CD20 obserwuje się na niewielkim odsetku aktywowanych limfocytów T. Wiązanie się ofatumumabu z CD20 indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20, przede wszystkim w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC) oraz, w mniejszym stopniu, w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Wykazano, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez ofatumumab	Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygeny CD20. CD20 jest powierzchniowym antygenem znajdującym się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygeny CD20. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa limfocyty B z ekspresją antygeny CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular phagocytosis – ADCP), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity – CDC) i apoptozy. Zdolność odnowy limfocytów B i wcześniejszej odporności humoralnej zostają zachowane. Ponadto, odporność wrodzona i całkowita liczba limfocytów T nie są zmienione.  Leczenie okrelizumabem prowadzi do szybkiej deplekcji limfocytów B CD19+ we krwi w ciągu 14 dni po leczeniu (pierwszy punkt czasowy oceny), co stanowi oczekiwane działanie farmakologiczne.



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
		Działanie takie utrzymywało się przez cały okres leczenia. Do ustalenia liczby limfocytów B wykorzystuje się CD19, ponieważ obecność okrelizumabu zaburza rozpoznawanie CD20 w badaniu.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Kesimpta jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i> , RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym	<p>Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>, RMS), z aktywną chorobą, zdefiniowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych.</p> <p>Produkt leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób neurologicznych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. i 2., a następnie</li> <li>- kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4.</li> </ul> <p><i>Pominięcie dawki</i></p> <p>W razie pominięcia wstrzyknięcia należy podać je tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Następne dawki należy podać, zachowując zalecane odstępy.</p> <p><u>Specjalne populacje pacjentów</u></p> <p><i>Dorośli w wieku powyżej 55 lat</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z SM w wieku powyżej 55 lat. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można uznać, że u pacjentów w wieku powyżej 55 lat dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna.</p>	<p>Leczenie 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 (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRRs).</p> <p><u>Premedykacja zapobiegająca reakcjom związanym z wlewem</u></p> <p>Przed każdym podaniem okrelizumabu 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):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu;</li> <li>• lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu;</li> </ul> <p>Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg.</p> <p>Kolejne dawki</p> <p>Kolejne dawki okrelizumabu to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej.</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
	<p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kesimpta u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>	<p>Pomiędzy kolejnymi dawkami okrelizumabu należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy. Dostosowanie podania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem Zagrożające życiu reakcje związane z wlewem.</p> <p>Jeżeli w czasie podania wlewu wystąpią objawy świadczące o reakcji związanej z wlewem stanowiącej zagrożenie życia lub powodującej niesprawność, takie jak ostra nadwrażliwość lub zespół ostrej niewydolności oddechowej, podanie należy natychmiast przerwać, a pacjentowi należy zapewnić odpowiednie leczenie. Wlew u tych pacjentów należy zakończyć i nie należy go wznowiać.</p> <p><u>Ciężkie reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z wlewem (taka jak duszność) lub zespół następujących objawów: zaczerwienienie twarzy, gorączka i ból gardła, należy natychmiast przerwać podanie wlewu oraz zastosować leczenie objawowe. Podanie wlewu należy wznowić dopiero po ustąpieniu wszystkich objawów. Podanie wlewu należy wznowić z szybkością równą połowie szybkości w chwili wystąpienia reakcji. Dostosowywanie podania wlewu nie jest konieczne w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.</p> <p><u>Reakcje związane z wlewem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego</u></p> <p>Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z wlewem (np. bóle głowy), szybkość podania wlewu należy zmniejszyć do połowy szybkości podania wlewu w chwili wystąpienia zdarzenia. Zmniejszona szybkość powinna zostać utrzymana przez przynajmniej 30 minut.</p> <p>W przypadku tolerancji, szybkość podania wlewu można następnie zwiększyć zgodnie z początkową prędkością podania wlewu stosowaną u pacjenta.</p> <p>Dostosowywanie podania wlewu nie jest wymagane w przypadku kolejnych nowych podań wlewu, o ile u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.</p> <p><u>Modyfikacja dawki w trakcie leczenia</u></p> <p>Powyższe przykłady przerwania podawania produktu lub zmniejszenia szybkości wlewu (z powodu łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich reakcji związanych z wlewem) spowodują zmianę prędkości podania wlewu oraz wydłużą całkowity czas trwania podania wlewu, ale nie zwiększą całkowitej dawki.</p> <p>Zmniejszanie dawki nie jest zalecane.</p> <p>Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki</p> <p>W przypadku pominięcia podania wlewu podanie wlewu należy podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do terminu kolejnej zaplanowanej</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
		<p>dawki. Pomiędzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy) – szczegóły przedstawiono w ChPL.</p> <p><i>Szczególne populacje pacjentów</i></p> <p><i>Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku</i> Na podstawie dostępnych ograniczonych danych nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Pacjenci włączeni do trwających badań klinicznych kontynuują przyjmowanie dawki 600 mg okrelizumabu co sześć miesięcy po ukończeniu 55 lat i później.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i> Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby byli włączeni do badań klinicznych. Brak doświadczenia u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Okrelizumab jest przeciwciałem monoklonalnym usuwanym na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu wątrobowego), dlatego dostosowanie dawkowania nie wydaje się konieczne w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności okrelizumabu u dzieci i młodzieży wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Do typowych miejsc wstrzyknięć podskórnych należą brzuch, udo i zewnętrzna górna część ramienia.</p> <p>Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego.</p> <p>Szczegółową instrukcję podawania produktu zamieszczono w ulotce dla pacjenta</p>	<p>Po rozcieńczeniu, leczenie jest podawane we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną.</p> <p>Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem (IRR) podczas żadnego z wcześniejszych wlewów okrelizumabu, kolejne dawki można podać w krótszym (2-godzinnym) wlewie. Szczegóły znajdują się w ChPL.</p> <p>Roztwory do wlewów dożylnych przygotowuje się, rozcieńczając koncentrat w worku infuzyjnym zawierającym roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
		9 mg/ml (0,9%), do uzyskania końcowego stężenia okrelizumabu wynoszącego około 1,2 mg/ml. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. Ciężka aktywna infekcja do czasu jej ustąpienia. Znany aktywny nowotwór złośliwy.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Trwające aktualnie, czynne zakażenie. Pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności. Znane, aktywne nowotwory złośliwe
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Novartis Ireland Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Ballsbridge Dublin 4 Irlandia	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/21/1532/001-004	EU/1/17/1231/001 EU/1/17/1231/002
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)	Centralna (EMA)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	26 marca 2021	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.	
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego</b>	Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.  Uaktualniony RMP należy przedstawiać:	

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory główne	
	ofatumumab (Kesimpta®) 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu [268]	Okrelizumab (Ocrevus®), 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [269]
stosowania produktu leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> <li>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>	

**Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zesposia® (ozanimod) [270] i Ponvory® (ponesimod) [271].**

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zesposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA38	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA50
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Zesposia 0,23 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,23 mg ozanimodu.</p> <p>Zesposia 0,46 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,46 mg ozanimodu.</p> <p>Zesposia 0,92 mg kapsułki twarde Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,92 mg ozanimodu.</p> <p>Postać farmaceutyczna Kapsułka twarda. Zesposia 0,23 mg kapsułki twarde Jasnoszara, nieprzezroczysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na korpusie.</p> <p>Zesposia 0,46 mg kapsułki twarde Kapsułka twarda z jasnoszarym, nieprzezroczystym korpusem i pomarańczowym, nieprzezroczystym wieczkiem, o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.46 mg” na korpusie.</p> <p>Zesposia 0,92 mg kapsułki twarde Pomarańczowa, nieprzezroczysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.92 mg” na korpusie.</p>	<p>Ponvory 2 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 23 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 3 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 22 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 4 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 21 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 5 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 118 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 6 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 6 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 117 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 7 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki zawiera 117 mg laktozy.</p> <p>Ponvory 8 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 8 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zeposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
		<p>Każda tabletkę zawiera 116 mg laktozy. Ponvory 9 mg tabletki powlekane Każda tabletkę powlekana zawiera 9 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletkę zawiera 115 mg laktozy. Ponvory 10 mg tabletki powlekane Każda tabletkę powlekana zawiera 10 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletkę zawiera 114 mg laktozy. Ponvory 20 mg tabletki powlekane Każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg ponesimodu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletkę zawiera 104 mg laktozy.</p> <p>Postać farmaceutyczna Tabletkę powlekana (tabletkę) Ponvory 2 mg tabletki powlekane Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 5 mm z napisem „2” z jednej strony i łukiem z drugiej strony. Ponvory 3 mg tabletki powlekane Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 5 mm z napisem „3” z jednej strony i łukiem z drugiej strony. Ponvory 4 mg tabletki powlekane Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 5 mm z napisem „4” z jednej strony i łukiem z drugiej strony. Ponvory 5 mg tabletki powlekane Zielona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „5” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony. Ponvory 6 mg tabletki powlekane Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „6” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony. Ponvory 7 mg tabletki powlekane Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „7” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony. Ponvory 8 mg tabletki powlekane Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „8” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony. Ponvory 9 mg tabletki powlekane Brązowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletkę powlekana o średnicy 8,6 mm z napisem „9” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zeposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
		<p>Ponvory 10 mg tabletki powlekane Pomarańczowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „10” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 20 mg tabletki powlekane Żółta, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „20” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu s핑ozyny 1 (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu s핑ozyny 1. Ozanimod wykazuje minimalne działanie lub nie wykazuje żadnego działania na S1P2, S1P3, ani S1P4. W warunkach in vitro ozanimod i jego główne aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P1 i S1P5. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do jelita.</p> <p>Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego. U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów, w tym dwóch głównych metabolitów. U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na substancje czynne krążące w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%).</p>	<p>Ponesimod jest modulatorem receptora s핑ozyno-1-fosforanu 1 (S1P). Ponesimod łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P1 znajdującego się na limfocytach. Ponesimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu ponesimod wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p><b>Stwardnienie rozsiane</b></p> <p>Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.</p> <p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b></p> <p>Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</p>	<p>Produkt leczniczy Ponvory jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zeposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano tabeli w ChPL. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <p>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w tabeli w ChPL. zalecany jest w razie przerwania leczenia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;</li> <li>• więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;</li> <li>• więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><i>Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Dostępne dane na temat pacjentów w wieku &gt; 55 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz pacjentów w wieku ≥65 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są ograniczone. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku powyżej 55 lat i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku powyżej 65 lat, z powodu ograniczonej liczby danych i możliwego zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w tej populacji, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) zalecane jest przeprowadzenie 7-dniowego schematu zwiększania dawki, a następnie przyjmowanie dawki 0,92 mg jeden raz co drugą dobę. Nie oceniano stosowania ozanimodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Rozpoczęcie leczenia</p> <p>Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczonego do rozpoczęcia leczenia przez pierwsze 14 dni. Leczenie rozpoczyna się od jednej tabletki o mocy 2 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniu 1., a zwiększanie dawki odbywa się zgodnie z harmonogramem podanym w tabeli, znajdującej się w ChPL.</p> <p>W przypadku przerwania procesu zwiększania dawki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Po zakończeniu procesu zwiększania dawki, zalecaną dawką podtrzymującą produktu Ponvory jest jedna tabletki o mocy 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawki lub okresu podtrzymywania dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w razie pominięcia mniej niż 4 kolejnych dawek, należy wznowić leczenie z zastosowaniem pierwszej pominiętej dawki.</li> <li>- jeżeli pominięto 4 lub więcej kolejnych dawek, należy ponownie rozpocząć leczenie od pierwszego dnia (2 mg) schematu zwiększania dawki (nowe opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia).</li> </ul> <p>W przypadku pominięcia 4 lub więcej kolejnych dawek ponesimodu w okresie zwiększania dawki lub podtrzymywania dawki zaleca się takie samo monitorowanie po podaniu pierwszej dawki jak w przypadku rozpoczęcia leczenia.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Badania kliniczne ponesimodu nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponesimod należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Na podstawie klinicznych badań farmakologicznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich, zaburzeniami czynności nerek.</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zeposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
	<p>Dlatego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) nie wolno leczyć ozanimodem.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zeposia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne</p>	<p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh. Stosowanie produktu leczniczego Ponvory jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C według klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ponvory u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.</p>	<p>Ponesimod należy podawać doustnie raz na dobę. Ponesimod może być przyjmowany z pokarmem lub bez</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan obniżonej odporności.</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwieny, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA).</li> <li>• Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca.</li> <li>• Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, takie jak zapalenie wątroby i gruźlica. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywne nowotwory złośliwe.</li> </ul> </li> <li>• Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).</li> <li>• W okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stan niedoboru odporności.</li> </ul> </li> <li>- U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu, przemijający udar niedokrwieny (ang. transient ischaemic attack, TIA), niewydolność serca zdekompensowana, wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (New York Heart Association).</li> <li>- U pacjentów, u których występuje blok przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular block, AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, trzeciego stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent ma sprawny rozrusznik serca. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciężkie czynne zakażenia, czynne zakażenia przewlekłe. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Czynne nowotwory złośliwe.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C wg. Child-Pugh).</li> <li>- W czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>	<p>Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</p>
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>pakowanie rozpoczynające leczenie – Zeposia 0,23 mg/ 0,46 mg kapsułki twarde EU/1/20/1442/001 (wielkość opakowania 7 kapsułek twardej) Opakowanie podtrzymujące leczenie – Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde</p>	<p>EU/1/21/1550/001 EU/1/21/1550/002 EU/1/21/1550/003</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – komparatory dodatkowe	
	ozanimod (Zeposia®) kapsułki twarde [270]	Ponesimod (Ponvory®), tabletki powlekane [271]
	EU/1/20/1442/002 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardej) EU/1/20/1442/003 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardej)	
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (Centralna)	EMA (Centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20 maja 2020	19 maja 2021
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.	
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.  Uaktualniony RMP należy przedstawiać: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.	

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [272] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [273].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [272]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [273]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: interferony Kod ATC: L03 AB07	Grupa farmakoterapeutyczna: cytokiny, Interferony Kod ATC: L03 AB 08

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [272]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [273]
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Roztwór do wstrzykiwań, klarowny i bezbarwny roztwór. Każda ampułko-strzykawka (lub wstrzykiwacz półautomatyczny wypełniony do jednorotnego użytku) o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a. Stężenie wynosi 30 mikrogramów na 0,5 ml. 30 mikrogramów produktu AVONEX® zawiera 6 milionów j.m. (jednostek międzynarodowych) aktywności przeciwwirusowej według Międzynarodowego Standardu dla Interferonu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie jest znana aktywność według innych standardów.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej.  Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu. Betaferon® zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w 1 fiolece.  * wytwarzany techniką inżynierii genetycznej przez szczep Escherichia coli.
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt AVONEX® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzono stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem AVONEX®. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu AVONEX®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu AVONEX® w SM odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM nie została do końca ustalona.	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi. Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon® na układ sercowonaczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt AVONEX® jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SM) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów.</li> <li>pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i</li> </ul>	Betaferon® jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;</li> <li>pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																
	Interferon beta-1a (Avonex®) [272]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [273]															
	<p>istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.</p> <p>Produkt AVONEX® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM.</p>	<p>- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.</p>															
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli:</u> W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.</p> <p>Dostosowywanie dawki: Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem AVONEX® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutylizowany wraz z pozostałym w strzykawce produktem AVONEX®. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze stosowaniem produktu AVONEX®. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AVONEX® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX® u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych. Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna, niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie,</p>	<p>Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymującej produkt Betaferon® w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. W celu stopniowego ustalania dawki w okresie rozpoczynania leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami.</p> <p><b>Schemat zwiększania dawki*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1., 3., 5.</td> <td>62,5 mikrogramów</td> <td>0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>7., 9., 11.</td> <td>125 mikrogramów</td> <td>0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>13., 15., 17.</td> <td>187,5 mikrogramów</td> <td>0,75 ml</td> </tr> <tr> <td>19., 21., 23. i następne</td> <td>250 mikrogramów</td> <td>1,0 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.</p>	Dzień leczenia	Dawka	Objętość	1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml	7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml	13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml	19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml
Dzień leczenia	Dawka	Objętość															
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml															
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml															
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml															
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml															

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [272]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [273]
	aby ustalać jakiegokolwiek wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.	Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego oraz obejmujących do 3 lat leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon® dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozlane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozlanego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon®.
<b>Sposób podawania</b>	Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.	Do wstrzyknięcia podskórnego. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w ChPL.
<b>Przeciwwskazania</b>	Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi	- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi. - Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Biogen Netherlands B.V. P rins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [272]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [273]
		EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010 EU/1/95/003/011 EU/1/95/003/012
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Nie dotyczy.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>



**Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) [274] oraz Tecfidera® (fumaran dimetylu) [275]**

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [274]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [275]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące Kod ATC: L03AX13	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące Kod ATC: L04AX07
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L.</p> <p>1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.</p> <p>* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozinę i L-lizynę w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 - 9000 daltonów. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.</p>	<p>Kapsułka dojelitowa, twarda <u>Tecfidera® 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p> <p><u>Tecfidera® 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Mechanizm dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozlanego nie jest w pełni wyjaśniony ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozlanym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozlanego nie została jeszcze w pełni poznana.</p>	<p>Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozlanym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ ang. (<i>erythroid derived 2</i>) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Copaxone® jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozlanego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>) (ważne informacje na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona przedstawiono w ChPL). Produkt Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego.</p>	<p>Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego przedstawiono w ChPL)</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem Copaxone® powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozlanego.</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozlanego.</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [274]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [275]
	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat przyjmującej codziennie lek Copaxone® 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone® u dzieci w wieku poniżej 12 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone® nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę. Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.</p> <p>Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera® należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera® stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera® u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono ChPL, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera® nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Copaxone® jest podawany podskórnie. Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub</p>	<p>Podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [274]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [275]
	bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda. Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Copaxone® i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Produkt Copaxone® jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> </ul>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podejrzanie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Niemcy	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	12562	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
<b>Procedura rejestracyjna</b>	NAR (narodowa)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [274]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [275]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [276] oraz Aubagio® (teryflunomid) [277].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony Kod ATC: L03AB13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA31
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.</p> <p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania domięśniowego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego)</p>	<p>Tabletka powlekana (tabletki).</p> <p>Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.</p> <p>Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 72 mg laktozy jednowodnej oraz 0,3 mg sodu.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
	<p>Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 94® mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Plegridy 125® mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.</p> <p>Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.</p> <p>*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej.</p>	
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których peginterferon beta-1a może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie up-regulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „down -regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania peginterferonu beta-1a w stwardnieniu rozsianym (SM) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tylko częściowo poznana</p>	<p>Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i>, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego</p>	<p>Produkt leczniczy AUBAGIO® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>) o przebiegu rzutowo-ustępującym. (ważne informacje dotyczące populacji, dla której została określona skuteczność leku przedstawiono w ChPL).</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Produkt Plegridy® można podawać podskórnie za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub ampułko-strzykawki albo domięśniowo przy użyciu ampułko-strzykawki. Wykazano, że podawany podskórnie peginterferon beta-1a jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla peginterferon beta-1a wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności peginterferon beta-1a stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami).</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u> Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia podskórnego lub domięśniowego od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Droga podskórna</u> Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy)</p> <p><b>Szczegóły dostosowywania dawki przedstawiono w tabeli w ChPL.</b></p> <p><u>Droga domięśniowa</u> Zestaw do podania dawki zawiera pełną dawkę 125 mikrogramów w jednej ampułko-strzykawce. Zaciski do dostosowywania dawki produktu Plegridy® są przeznaczone do stosowania z ampułkostrzykawkami i służą do ograniczania podawanej dawki do 63 mikrogramów (pierwsza dawka wynosząca 1/2 pełnej dawki, żółty zacisk) oraz 94 mikrogramów (druga dawka wynosząca 3/4 pełnej dawki, fioletowy zacisk) odpowiednio w dniu 0 i w dniu 14. Każdy zacisk do dostosowywania dawki produktu Plegridy® należy użyć raz, a następnie wyrzucić wraz z resztą produktu leczniczego. Od dnia 28. leczenia pacjenci powinni stosować pełną dawkę (bez używania zacisku) wynoszącą 125 mikrogramów (podawanie dawki co 14 dni).</p> <p><b>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi domięśniowej</b></p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy AUBAGIO® powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dane nie są dostępne.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)			
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]			Teryflunomid (Aubagio®) [277]
	<b>Dawka</b>	<b>Czas podania dawki*</b>	<b>Ilość (w mikrogramach)</b>	<b>Zacisk do stosowania dawki</b>
	Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty
	Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy
	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane
	*Co 2 tygodnie (14 dni)			
	<p>Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową ani odwrotnie. Ponieważ wykazano biorównoważność tych dwóch dróg podania, nie przewiduje się potrzeby dostosowywania dawki w przypadku zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową lub odwrotnie.</p> <p>W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.</li> <li>- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek peginterferonu beta-1a w odstępie krótszym niż 7 dni.</li> </ul> <p><b>Populacje specjalne</b></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Bezpieczeństwo i skuteczność peginterferonu beta-1a u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano stosowania peginterferonu beta-1a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p>			

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
	<p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.</p>	
<b>Sposób podawania</b>	<p>Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzyknięć domięśniowych przy użyciu ampułko-strzykawek, odpowiednio do drogi podawania. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych co dwa tygodnie. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo. Wstrzyknięcia domięśniowe zwykle wykonuje się w udo. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do podawania podskórnego ma dołączoną igłę. Ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do stosowania domięśniowego jest dostarczana w postaci ampułko-strzykawki z oddzielną igłą do podawania domięśniowego. Ampułko-strzykawki do podawania domięśniowego i podskórnego oraz wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione do podawania podskórnego przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.</p> <p><u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u> Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (do 25°C) przez około 30 minut. Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu leczniczego. Nie należy używać ampułko-strzykawki z produktem Plegridy®, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny. Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy®, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy® nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny</p>	<p>Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy AUBAGIO® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha).</li> <li>- Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po</li> </ul>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
		<p>zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kobiety karmiące piersią.</li> <li>- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).</li> <li>- Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością.</li> <li>- Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.</li> <li>- Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.</li> <li>- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Sanofi-Aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/14/934/001 EU/1/14/934/002 EU/1/14/934/003 EU/1/14/934/004 EU/1/14/934/005 EU/1/14/934/006 EU/1/14/934/007 EU/1/14/934/008	EU/1/13/838/001 EU/1/13/838/002 EU/1/13/838/003 EU/1/13/838/004 EU/1/13/838/005
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 marca 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [276]	Teryflunomid (Aubagio®) [277]
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</li> </ul>

Tabela 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad® (kladrybina) [278].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Kladrybina (Mavenclad), tabletki [278]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne; kod ATC: L04AA40
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Każda tabletką zawiera 10 mg kladrybiny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu każda tabletką zawiera 64 mg sorbitolu.</p> <p>Postać farmaceutyczna Tabletka Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozynową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotydu (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplekcji dzielących się i niedzielących się limfocytów T i B. Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotydu i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Kładrybina (Mavenclad), tabletki [278]
	<p>DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kładrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kładrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu niedzielących się komórek. Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ograwiają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kładrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym. Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kładrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.</p>
<p><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p>MAVENCLAD jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. multiple sclerosis, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI)</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Jeśli niezbędne ze względów medycznych (np. aby umożliwić odnowę limfocytów) można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.</p> <p>Szczegółowe informacje przedstawiono w ChPL.</p> <p>Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia i kontynuowania leczenia</p> <p>Liczba limfocytów musi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• być prawidłowa przed rozpoczęciem leczenia w roku 1,</li> <li>• wynosić co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem leczenia w roku 2.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać tabletek z kładrybiną.</p> <p><u>Podział dawki</u></p> <p>Podział dawki całkowitej w okresie 2 lat podano w Tabeli 1. Dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna. Nie badano doustnego stosowania kładrybiny u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg.</p> <p>W tabeli w ChPL pokazano podział całkowitej liczby tabletek w poszczególnych dniach w tygodniu leczenia. Zaleca się przyjmowanie dawek dobowych kładrybiny w każdym tygodniu leczenia w odstępach 24 godzin, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawką dobową są dwie tabletki, obie tabletki należy przyjąć razem jako dawkę pojedynczą.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Kladrybina (Mavenclad), tabletki [278]
	<p>Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu tego samego dnia według schematu leczenia. Nie wolno przyjmować pominiętej dawki razem z następną zaplanowaną dawką kolejnego dnia. W przypadku pominięcia dawki pacjent musi przyjąć pominiętą dawkę następnego dnia i zwiększyć liczbę dni w danym tygodniu leczenia. W przypadku pominięcia dwóch kolejnych dawek zastosowanie ma taka sama reguła, a liczba dni w tygodniu leczenia zwiększa się o dwa dni.</p> <p>Jednoczesne stosowanie innych doustnych produktów leczniczych W dniach stosowania kladrybiny zaleca się, aby podawanie jakiegokolwiek innego doustnego produktu leczniczego odbywało się w odstępie co najmniej 3 godzin od przyjęcia produktu MAVENCLAD.</p> <p style="text-align: center;"><i>Specjalne grupy pacjentów</i> <i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60-89 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu kladrybina jest przeciwwskazana u tych pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ znaczenie czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawane jako nieistotne. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania kladrybiny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (&gt;6 według skali Childa-Pugha).</p> <p style="text-align: center;"><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania kladrybiny u pacjentów w podeszłym wieku, uwzględniając potencjalnie większą częstość zaburzeń czynności wątroby lub nerek, współistniejących chorób i innych farmakoterapii.</p> <p style="text-align: center;"><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MAVENCLAD u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Sposób podawania</b></p>	<p>MAVENCLAD jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować, popijając wodą i połykając bez rozgryzania. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.</p> <p>Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich połknięcie natychmiast po wyjęciu z blistra. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletki leżały na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletki wypadła z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym. Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).</p> <p>Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia kladrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne.</p> <p>Aktywna złośliwa choroba nowotworowa.</p> <p>Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min).</p> <p>Ciąża i karmienie piersią.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Kładrybina (Mavenclad), tabletki [278]
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (Centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022 r.
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

## 9.6. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMiT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Ublituksymab (produkt leczniczy Briumvi®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
<b>Autorzy</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Sierpień 2024

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.1.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odliczenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i 9.1.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, 2.9 i 9.2.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja).
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1 i 3.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.



<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2, 2.8 i 3.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2, 2.8 i 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4./nie dotyczy.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.