

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

OCREVUS® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego.....	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Klasyfikacja	9
2.2.1. Klasyfikacja ze względu na postać choroby:.....	9
2.2.2. Klasyfikacja ze względu na aktywność i progresję choroby	10
2.3. Epidemiologia.....	12
2.3.1. Epidemiologia MS na świecie.....	12
2.3.2. Epidemiologia MS w Polsce.....	12
2.4. Etiopatogeneza	13
2.4.1. Czynniki ryzyka	15
2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne	17
2.6. Obraz kliniczny.....	20
2.6.1. Ocena nasilenia objawów choroby.....	20
2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie.....	26
2.8. Leczenie.....	28
2.8.1. Leczenie modyfikujące przebieg choroby	28
2.8.2. Kortykosteroidy	31
2.8.3. Leczenie objawowe.....	31
2.8.4. Podsumowane	31
3. ANALIZA WYTYCZNYCH.....	33
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	35
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	35
4.2. Założenia proponowanego programu lekowego dla PPMS.....	35
4.3. Rekomendacje finansowe.....	36
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	38
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	39

6.1. Okrelizumab (Ocrevus®)	39
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	41
7.1. Populacja docelowa.....	41
7.2. Interwencja.....	41
7.3. Komparator	41
7.4. Punkty końcowe	42
7.5. Metodologia.....	43
7.5.1. Okres obserwacji.....	43
7.5.2. Podwójne zaślepienie	44
7.5.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	44
8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	45
8.1. Analiza kliniczna	45
8.2. Analiza ekonomiczna.....	45
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	46
9. BIBLIOGRAFIA.....	48
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	54

INDEKS SKRÓTÓW

9HPT	Test 9 kołków i 9 otworów (<i>9-Hole Peg Test</i>)
AAN	A amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza dostępna terapia objawowa (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
cCDP	Utrwalona progresja niesprawności oceniana w sposób złożony (<i>composite Confirmed Disability Progression</i>)
CDP	Utrwalona progresja niepełnosprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Klinicznie izolowany zespół (<i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (<i>Cerebral Spinal Fluid</i>)
DGN	Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>)
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EAN	Europejska Akademia Neurologii (<i>European Academy of Neurology</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Barra (<i>Epstein-Barr Virus</i>)
ECTRIMS	Europejski Komitet Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym (<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FSS	Ocena Systemów Funkcjonalnych (<i>Functional Systems Scores</i>)
Gd	Gadolin
Gd+	Gadolino zależne (np. zmiany)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>fr. Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne zgodności tkankowej (<i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN	Interferon
IL	Interleukina
MENACTRIMS	Komitet ds. leczenia i badań nad MS w krajach Bliskiego Wschodu i Północnej Afryki (<i>Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MSIF	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego (<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PASAT	Test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
T25FW	Test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (<i>Timed 25-Foot Walk</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
UF	Układ funkcyjny
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEP	Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (<i>Visual Evoked Potential</i>)
WPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), z niesprawnością ocenianą na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

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

Pierwotnie postępująca postać choroby (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*) występuje stosunkowo rzadko. Charakteryzuje się stopniową progresją nie niesprawności od początku choroby. U większości pacjentów nie obserwuje się, typowego dla postaci rzutowo-remisyjnej, okresowego występowania rzutów, po których następują okresy wyciszenia choroby. [1]

2.2. Klasyfikacja

2.2.1. Klasyfikacja ze względu na postać choroby:

W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postacie choroby (Rysunek 1) odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **Postać pierwotnie postępująca (PPMS)** występuje u około 10% chorych cierpiących na MS [2], zwykle nie występują rzuty i okresy remisji. Na skutek powolnego kumulowania się uszkodzeń układu nerwowego następuje narastanie niesprawności. Objawy neurologiczne dotyczą głównie rdzenia kręgowego (80%), pnia mózgu oraz mózdzku (15%). Objawy neurologiczne związane z rdzeniem to najczęściej: narastające niedowłady kończyn dolnych (z często towarzyszącą sztywnością, osłabieniem, nieporadnością, męczliwością i powłóczeniu nogami), zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia erekcji, zaparcia lub nietrzymanie kału. Nieco rzadziej obserwowane są objawy czuciowe (mrowienie, drętwienie, nieprawidłowe odbieranie bodźców). Najczęstszym objawem wskazującym na zajęcie mózdzku jest ataksja, natomiast zajęciu mózdzku lub pnia mózgu towarzyszy często spastyczność kończyn dolnych. Pierwotnie postępujące MS rozpoczyna się w starszym wieku, pierwsze objawy choroby występują średnio 10 lat później niż RRMS. W odróżnieniu od pozostałych typów klinicznych obserwuje się prawie jednakową częstość występowania PPMS u mężczyzn i kobiet [3, 4]
- **Postać rzutowo-remisyjna (RRMS)** występuje najczęściej (u 80%-90% pacjentów jako pierwsza postać choroby) i cechuje się stosunkowo najlepszym rokowaniem. Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych rzutów, bądź też nasileniem objawów rzutów obecnych już wcześniej. Rzuty trwają zazwyczaj kilka tygodni i ustępują na skutek leczenia lub samoistnie, przy czym deficyty

neurologiczne mogą się utrzymywać po remisji. U niektórych chorych obserwuje się również postępowanie choroby pomiędzy rzutami. Występujące objawy neurologiczne dotyczą najczęściej niedowładu piramidowego (90%), zaburzeń czucia (85%) i koordynacji (70%), kontroli zwieraczy (65%), zawrotów głowy (60%) oraz ostrości widzenia (60%). Ponadto u 45–65% pacjentów występują zaburzenia poznawcze, mogące mieć miejsce nawet we wczesnym okresie choroby. [5]

- **Postać wtórnie postępująca (SPMS)**, która bardzo często (95%) rozwija się po kilku latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi rzutami i okresami remisji oraz stabilnym postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem plateau. Rokowanie w tej postaci jest niekorzystne. [2]

Rysunek 1.
Przebieg choroby w zależności od postaci MS [6]



W starszych klasyfikacjach wymieniano jeszcze postać postępująco-nawrotową (PRMS, ang. *progressive relapsing MS*), w której narastanie niesprawności obserwowane jest od początku choroby, przebiegającej z nawrotami. Pomiędzy kolejnymi nawrotami progresja niesprawności postępuje. Ten typ stanowi ok. 5% przypadków MS. [3, 7] Zgodnie z najnowszą klasyfikacją ten rodzaj choroby zaliczono do postaci PPMS. [8]

Dodatkowo wyróżnia się stan zwany klinicznie izolowanym zespołem (CIS, ang. *Clinically Isolated Syndrome*), który stanowi odosobniony epizod obiektywnych objawów neurologicznych, występujący na początku choroby. Może być to pojedynczy syndrom neurologiczny sugerujący chorobę (jednoogniskowy), lub kilka objawów jednocześnie (wielogniskowy). W niektórych przypadkach możliwe jest już w tym czasie wykrycie zmian w mózgu lub rdzeniu kręgowym. [2]

2.2.2. Klasyfikacja ze względu na aktywność i progresję choroby

W przebiegu MS można sklasyfikować chorobę w zależności od jej stanu aktywności:

Postać aktywna MS charakteryzuje się występowaniem rzutów, ostrych lub podostrych epizodów cechujących się pojawieniem nowych dysfunkcji neurologicznych (lub pogłębieniem się obecnych), rozdzielonych okresami poprawy. Nie występuje gorączka lub infekcja. W przypadku choroby postępującej wyznacznikiem formy aktywnej jest pojawienie się nowych zmian gadolinozależnych (Gd+) w sekwencji T1 lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2. [8]

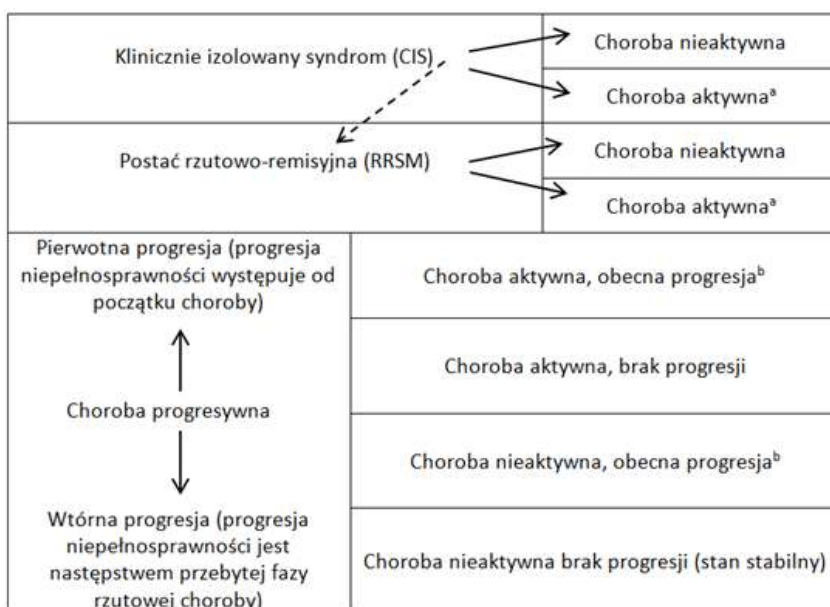
Postać nieaktywna MS występuje, gdy powyższe kryteria nie są spełnione.

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

Postać postępująca charakteryzuje się udokumentowanym stałym wzrostem dysfunkcji neurologicznych i nieosprawności, bez występowania widocznych okresów poprawy. (przy czym mogą pojawiać się okresy stabilizacji choroby). Kryteria potwierdzenia formy progresywnej za pomocą MRI nie zostały dotychczas ustalone, ale rozważa się uwzględnienie parametrów takich jak wzrost ilości i objętości zmian T1, utrata objętości mózgu i zmiany w pomiarach z zastosowaniem transferu magnetyzacji. [8]

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

Rysunek 2.
Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby [8]



a) Aktywność - kliniczna obecność rzutów choroby i/lub potwierdzone zmiany Gd+ lub nowe/powiększone zmiany T2

b) Progresja mierzona poprzez kliniczną ocenę niesprawności przynajmniej raz do roku

2.3. Epidemiologia

2.3.1. Epidemiologia MS na świecie

Szacuje się, że na całym świecie na MS dotyczy ok. 2,3 miliona osób, co wskazuje na chorobowość na poziomie 33/100 tys. Schorzenie to występuje we wszystkich rejonach kuli ziemskiej, przy czym jego rozpowszechnienie różni się znacząco pomiędzy regionami i przyjmuje najwyższe wartości w Ameryce Płn. (104 na 100 tys.) oraz w Europie (108 na 100 tys.), a najniższe w rejonie Afryki Subsaharyjskiej i Wschodniej Azji (odpowiednio 2,1 i 2,2 na 100 tys.). Wskaźniki chorobowości wskazują na wysokie zróżnicowanie także w obrębie poszczególnych regionów. Przykładowo w Europie współczynnik chorobowości oscyluje w szerokim zakresie od 22 na 100 tys. (Albania) do 189 na 100 tys. (Szwecja). [9] Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania MS wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej. [10]

Wg danych z 2013 r. pochodzących z Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozsianego (MSIF) najczęściej diagnozowanym typem MS jest postać RRMS, która stanowi 85% wszystkich nowych przypadków. Szacuje się, że u 80% pacjentów z tą postacią z czasem rozwinię się postać wtórnie postępująca (SPMS).. Z kolei postać pierwotnie postępująca (PPMS) diagnozowana jest u 10% pacjentów z MS, natomiast pozostałe 5% przypisano do typu postępująco-nawracającego, który jednak wg aktualnej klasyfikacji MS (2014 r.) nie jest już wyróżniany i obecnie zalicza się go do populacji PPMS. [8] Rozkład typów MS jest porównywalny we wszystkich regionach świata. [9, 11]

Ryzyko zachorowania na postać pierwotnie postępującą jest równe dla kobiet i mężczyzn (w RRMS dwa razy częściej chorują kobiety). Średni wiek pacjenta w momencie diagnozy wynosi ok. 40 lat, podczas gdy (średni wiek zachorowania na RRMS szacuje się na ok. 30 lat. [9, 11]

2.3.2. Epidemiologia MS w Polsce

Wg danych MSIF w Polsce w 2013 roku żyło ok. 60 tysięcy ludzi z MS. Natomiast na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego w 2015 roku szacunkowa liczba chorych na MS w Polsce wynosi ok 50 tys. [9] Z kolei dane pochodzące z NFZ wskazują, iż w 2016 roku w Polsce żyło 43 461 pacjentów z rozpoznaniem MS wg kodu ICD-10 G 35. [12] Powyższe wartości zgodne są z szacunkową populacją chorych na MS wskazaną przez AOTM w 2011 roku (40 – 60 tys. pacjentów) i wskazują, iż chorobowość MS w Polsce oscyluje w granicach od 109 do 156 na 100 tys. osób (Tabela 1). [13]

Obecnie w Polsce prowadzony jest jeden systematyczny rejestr pacjentów – REJMS. Jednakże z uwagi na fakt, że do roku 2013 r. zbieranie danych obejmowało tylko województwo świętokrzyskie, oraz na to, że

nie wszystkie placówki zajmujące się leczeniem MS nawiązały współpracę, liczba pacjentów w rejestrze REJMS w dużym stopniu odbiega od rzeczywistości (pod koniec 2015 r. zarejestrowanych było 6850 pacjentów). [14]

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce

Źródło	Rok	Chorobowość
REJMS (dane dla woj. Świętokrzyskiego) [14]	2013	109,1/100 tys.
MSIF [9]	2013	156/100 tys. ^a
MS Barometr [15]	2015	130/100 tys. ^a
NFZ [12]	2016	113/100 tys. ^a

a) Do obliczenia chorobowości korzystano z danych nt. liczby ludności w Polsce podanych przez Główny Urząd Statystyczny w konkretnym roku.

Wcześniejsze badania epidemiologiczne przeprowadzane w Polsce w latach 1954–2008 wskazywały na znacząco niższą chorobowość, która wahała się w granicach 37–91/100 tys. [16] Jednakże były to głównie badania lokalne, przeprowadzane w konkretnych miastach czy województwach, które obejmowały niewielką część populacji Polski. Dodatkowo znaczna część tych danych zbierana była w okresie, gdy w Polsce diagnoza MS oparta była na przesłankach klinicznych bez wykorzystania obrazowania MRI.

Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. liczby osób chorujących na PPMS w Polsce. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie tego podtypu wśród chorych z MS (ok. 10-15%), szacuje się, że liczba ta może wynosić ok. 4,5 tys. pacjentów. Również trudna do oszacowania jest liczebność populacji pacjentów z niesprawnością ocenioną na 3,0 do 6,5 pkt w skali EDSS. Przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet oszacowanie wielkości populacji docelowej wskazuje, iż w Polsce żyje około 2835 pacjentów z PPMS oraz niesprawnością ocenioną na 3,0 do 6,5 pkt. w skali EDSS, co odpowiada chorobowości na poziomie 0,136/100 tys. osób^a. Zapadalność w roku 2020 oszacowano na podstawie publikacji Broła 2017 [17] na 9,38/100 tys., co oznacza, że w 2020 roku zdiagnozowanych zostanie 346 nowych pacjentów z PPMS, z czego 150 pacjentów będzie spełniało kryteria choroby aktywnej. [18]

Według danych z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2016 roku MS było przyczyną 17 253 zwolnień lekarskich, a łączna absencja chorobowa w pracy wyniosła 249 674 dni. [19]

2.4. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza MS nie jest do końca poznana, aczkolwiek wiadomo, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces ten zachodzi w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego,

^a Dla populacji Polski wynoszącej 38 433 000 mieszkańców.

i polega na uszkodzeniu otoczki mielinowej aksonów, co wiąże się z obecnością ogniskowego nacieczenia zapalnego, czyli tak zwanej plaki demielinizacyjnej. Zmiany patologiczne nasilone są głównie w istocie białej okołokomorowej, w pniu mózgu, mózdzku, w rdzeniu oraz w nerwie wzrokowym. [20]

W zależności od szybkości postępowania zmian chorobowych ustalono podział na plaki aktywne i nieaktywne. Plaki aktywne charakteryzują się naciekiem komórkowym, w skład którego wchodzi monocyty, limfocyty T i komórki plazmatyczne. Ma miejsce aktywacja mikrogleju (w efekcie tworzy się blizna glejowa) oraz uszkodzenie osłonek mielinowych. Tego typu zmiany mogą utrzymywać się przez okres od kilku miesięcy do kilku lat, po czym przekształcają się w zmiany nieaktywne. W tym czasie nie obserwuje się już nacieku zapalnego i rozpadu mieliny. Zachodzi natomiast silny zanik oligodendrocytów, całkowita utrata osłonek mielinowych i nasilona astrogliaza. Ma miejsce także uszkodzenie włókien osiowych neuronów (aksonów). [1]

Na wczesnych etapach choroby odbudowa osłonki mielinowej jest możliwa. Motorem remielinizacji we wczesnych plakach są przeżywające oligodendrocyty, a w plakach późniejszych - obecne w okolicach plaki komórki prekursorowe, które pod wpływem mediatorów zapalnych migrują do miejsca demielinizacji, gdzie różnicują się do oligodendrocytów, które rozpoczynają proces odtwarzania osłonek mielinowych na zachowanych aksonach. Z nieznanych przyczyn odbudowa osłonki mielinowej niemal zawsze jest niekompletna. U pacjentów z pierwotnie postępującą postacią, rzadziej niż u chorych z postacią rzutową choroby obserwowana jest migracja oligodendrocytów do miejsc uszkodzenia osłonki. Prawdopodobną przyczyną są zaburzenia różnicowania komórek progenitorowych w dojrzałe oligodendrocyty. [1, 21]

Obecnie przyjmuje się teorię o autoimmunologicznym charakterze schorzenia, na co wskazuje obecność, u chorych na MS, licznych nieprawidłowości dotyczących reakcji komórkowych i humoralnych we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. W poprzenich latach uważano, że kluczową rolę w przebiegu choroby odgrywają limfocyty T, które przedostają się do OUN. Wykazują one swoistość wobec antygenów mieliny i obecne są we wczesnych etapach rozwoju uszkodzeń związanych z chorobą. Komórki te odpowiadają za wydzielanie w czasie procesu autoimmunizacyjnego prozapalnych cytokin, takich jak TNF-alfa, IFN-gamma, czy IL-2 i IL-18. Cytokiny prozapalne działają poprzez aktywację makrofagów i astrocytów oraz komórek mikrogleju, stymulują uwalnianie chemokin oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna. Prowadzi to do tworzenia ognisk zapalnych zlokalizowanych wokół naczyń krwionośnych, a następnie do uszkodzenia struktur OUN. [22]

Limfocyty B mogą działać jako prekursor komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała przeciw białkom mieliny, a ponadto mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T, a także produkować prozapalne cytokiny aktywujące komórki T. Wykazano również, że komórki B biorą udział w tworzeniu struktur foliularnych w połączeniu z aktywacją mikrogleju i są odpowiedzialne za uszkodzenia aksonalne w okolicach korowych. [22–26]

Kolejnym typem komórek biorącym udział w patogenezie MS są komórki dendrytyczne. Produkują one znaczne ilości IL-18, która indukuje odpowiedź komórek typu Th1, bez wpływu na komórki Th2. Komórki te odgrywają prawdopodobnie rolę w transformacji choroby w postać postępującą. [27]

2.4.1. Czynniki ryzyka

Etiologia stwardnienia rozsianego nie jest całkowicie poznana, aczkolwiek uważa się, że jest to choroba uwarunkowana wieloczynnikowo, spowodowana przez wzajemne interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. [28, 29]

Czynniki genetyczne

Prawdopodobieństwo zachorowania na MS różni się w zależności od pochodzenia etnicznego, płci i historii choroby w rodzinie, co sugeruje, że czynnik genetyczny ma duży wpływ na ryzyko wystąpienia MS. Genetyczny profil ryzyka jest jednak złożony i prawdopodobnie odzwierciedla interakcje z innymi genami i mechanizmy potranskrypcyjne. [24, 28–30]

W genomie człowieka zidentyfikowano ponad 100 *loci* mających związek z ryzykiem rozwoju MS. Wiele genów uznano za silnie związane ze ścieżką immunologiczną. Największe znaczenie wydają się mieć geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA). W tej grupie za podstawowy allel podatności na MS uważa się HLA-DRB1*15:01, którego obecność skutkuje ponad 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia MS niż u osób nieposiadających tego allelu. Szacuje się, że dziedziczenie MS w 15–60% związane jest z układem HLA. [30–33]

Zauważono, że jednym z wyznaczników zachorowalności jest przynależność etniczna. Najwyższe ryzyko pojawienia się choroby występuje u osób rasy białej. Natomiast niższy jego poziom dotyczy Indian Amerykańskich, Azjatów, Lapończyków, Eskimosów czy ludności rasy czarnej. Sugeruje to dziedziczenie MS w obrębie jednej wspólnoty. [34]

Znaczenie predyspozycji genetycznych widać także w oparciu o badania zachorowalności dotyczące par bliźniąt i rodzin. Wyniki analiz w tym zakresie przedstawia wielu autorów. [31, 32, 35–40] Uważa się, że zapadalność na MS w przypadku krewnych I, II i III stopnia jest wyższa niż dla ogółu populacji. U rodzeństwa osób chorych ryzyko wynosi 2,6%, u rodziców 1,8%, a u dzieci – 1,5%. Za najbardziej narażone uznaje się bliźnięta jednojajowe (w przypadku zachorowania jednego z bliźniąt, prawdopodobieństwo zachorowania drugiego wynosi 25%). Natomiast ryzyko dla bliźniąt dwujajowych tej samej płci jest znacząco mniejsze i wynosi 2,4%. Na tej podstawie sugeruje się związek wystąpienia choroby nie z jednym genem dominującym, ale z wieloma mnogimi genami niesprzężonymi. [33]

Płeć

Płeć jest kolejnym czynnikiem ryzyka, determinującym zachorowanie na MS. Prace dotyczące częstości występowania MS w obrębie płci wskazują na większą predyspozycję kobiet, u których ryzyko zachorowania jest ok. dwukrotnie wyższe niż u mężczyzn. [41] W postaci pierwotnie postępującej chorobowość u kobiet i mężczyzn jest taka sama. [3]

Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MS obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, palenie tytoniu oraz poziom witaminy D w organizmie. [42, 43]

Nie odnaleziono jednego wirusa powiązanego z wystąpieniem MS. U osób chorych stwierdzono natomiast obecność wirusów różyczki, opryszczki, odry, świnki, ospy wietrznej i półpaśca, wirusa HTLV-1, wirusa paragrypy i wirusa Epsteina-Barra (EBV). [33, 34, 44] Ten ostatni wydaje się mieć największe znaczenie w zachorowalności na MS. [42, 45] Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że OR dla chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko antygenowi jądrowemu wirusa EBV wynosi 4,5 w stosunku do osób, u których nie stwierdzono tych przeciwciał. [46] Uważa się, że również patogeny bakteryjne mogą mieć związek z wystąpieniem MS. W grupie bakterii mogących mieć znaczenie dla rozwoju choroby wymienia się m.in. *Chlamydia pneumoniae*. Zgodnie z wynikami badań *in vitro* bakterie te mogą infekować komórki immunologiczne. Następstwem jest zmiana funkcji komórki polegająca na promowaniu utrzymania się bakterii w organizmie, co przyczynia się do progresji chorób chronicznie zapalnych. [47–49]

Wyniki badań wskazują na istotny związek zachorowania na MS z paleniem tytoniu. Powodem jest prawdopodobnie działanie czynnika na system odpornościowy. W metaanalizie 14 badań wykazano, że ryzyko względne rozwoju choroby dla osób palących wynosi 1,48 (95% CI 1,35 – 1,63). [45, 50, 51]

Zauważono zróżnicowanie zachorowalności, chorobowości i umieralności w zależności od szerokości geograficznej. Choroba występuje najczęściej w populacjach przebywających w klimacie umiarkowanym, a jej rozpowszechnienie ulega redukcji na obszarach położonych bliżej równika. Za przyczynę tego zjawiska uważa się ilość promieniowania UVB determinującego poziom witaminy D w organizmie. Przeprowadzone badania obserwacyjne dowiodły, że poziom tej witaminy u chorych na MS był niższy niż u osób zdrowych. Stwierdzono także związek ryzyka zachorowania z obecnością polimorfizmów w genach mających wpływ na metabolizm witaminy D. [33, 45]

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka mających wpływ na wystąpienie MS. (Tabela 2)

Tabela 2.
Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS

Czynnik ryzyka	Wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia MS
Czynniki genetyczne / genotyp / przypadki MS w rodzinie	<ul style="list-style-type: none"> • Ponad 100 loci ma wpływ na ryzyko wystąpienia MS (OR dla mutacji HLA-DRB1*15:01 wynosi 3,08) • Zapadalność na MS w przypadku krewnych I, II i III stopnia jest wyższa niż dla ogółu populacji
Infekcje wirusowe	<ul style="list-style-type: none"> • Silny związek pomiędzy obecnością przeciwciałaanty-EBNA oraz ryzykiem wystąpienia MS • Ograniczone dowody na związek innych antygenów oraz wirusów z wystąpieniem MS • Nieliczne dowody na związek RRMS z ludzkim wirusem HHV-6 i HHV-3
Palenie tytoniu	<ul style="list-style-type: none"> • Silny związek z ryzykiem wystąpienia MS (RR: 1,48) oraz progresją do postaci SPMS
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> • Postać rzutowa MS powszechniej występuje u kobiet niż u mężczyzn (stosunek 1,6–2,7), w przypadku PPMS ryzyko zachorowania jest takie samo dla obydwu płci.

EBNA – antygen nuklearny wirusa Epsteina-Barra, HLA-DRB1 – ludzki leukocytarny antygen zgodności kankowej klasy II; HHV - herpeswirus

2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne

Aktualnie nie istnieje żaden test diagnostyczny, który pozwalałoby postawienie pewnej diagnozy MS. Nie ma również ustandaryzowanego algorytmu diagnostyki różnicowej czy zestawu badań, które umożliwiłyby jednoznaczne potwierdzenie choroby. Wybór odpowiednich badań leży po stronie lekarza, który opiera się na wywiadzie z pacjentem, ocenie objawów klinicznych oraz na własnym doświadczeniu. Do czynności przeprowadzanych w trakcie diagnozy MS należą:

- ocena uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania neurologicznego, rezonansu magnetycznego (MRI) i wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP),
- ocena przebiegu choroby,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). [52]

Badanie MRI jest podstawową i rutynową metodą diagnostyczną w MS oraz stanowi zasadniczy parametr w obecnych kryteriach rozpoznania tej choroby. Uważane jest za najbardziej czułą i swoistą metodę diagnostyczną MS, pozwalającą na zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% pacjentów z klinicznymi objawami choroby.

Standardowe badanie MRI w kierunku MS obejmuje ocenę w dwóch sekwencjach obrazowania – T1 oraz T2. Na obrazach T1-zależnych woda jest ciemna, a tłuszcz jasny, co zapewnia dobry kontrast pomiędzy istotą szarą i białą. W celu rozpoznania i monitorowania MS podaje się badanemu dożylny środek cieniujący – gadolin (Gd), który powoduje, że obszary zmienione chorobowo stają się jaśniejsze. W przypadku gdy czynny proces zapalny związany jest ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, zmiany widoczne są jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia. Zmiany Gd+ świadczą o aktywnym procesie chorobowym i są odpowiednikiem rzutu klinicznego. Często stwierdza się występowanie takich ognisk bez równoczesnego występowania nowych objawów neurologicznych. Obrazowanie T1-zależne przed podaniem kontrastu także dostarcza istotnych informacji tj. pozwala stwierdzić obecność tzw.

czarnych dziur, które odpowiadają miejscom znacznego uszkodzenia istoty białej z utratą aksonów włócznie. Z kolei na obrazach T2-zależnych woda jest jasna, a tłuszcz ciemny, co pozwala na obserwację procesów patologicznych z obrzękiem jako jasnych ognisk. Dzięki obrazowi T2 można rozpoznać ogniska typowe dla demielinizacji (zajęcie ciała modzelowatego czy zmiany okołokomorowe równoległe do przesywających naczyń żylnych). Obecność takich zmian z dużą czułością i swoistością charakteryzuje MS. [52–54]

U pacjentów z PPMS zmian ogniskowych jest niewiele, a zmiany gadolino-zależne obserwowane są u nielicznych pacjentów. Stwierdza się natomiast obecność zmian rozmytych (*diffuse abnormalities*), będących rozlanymi obszarami o podwyższonej intensywności sygnału na obrazach T2-zależnych. Zlokalizowane one są w obrębie rogów tylnych komór bocznych mózgu. W obrazie MRI rdzenia kręgowego obserwuje się zanik rdzenia oraz obecność zmian rozmytych. Zmiany ogniskowe w badaniu MRI rdzenia uwiadcniają się rzadko. [3, 53]

Diagnoza pierwotnie postępującej postaci MS wymaga oznaczenia poziomu IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) oraz we krwi żyłnej, a następnie określenia indeksu IgG, który u chorych z PPMS jest najczęściej podwyższony do wartości 0,7. Dodatkowo obligatoryjne jest badanie metodą ogniskowania izoelektrycznego w celu sprawdzenia obecności prążków oligoklonalnych IgG, których obecność w CSF, przy braku w surowicy krwi świadczy o reakcji immunologicznej w obrębie OUN. Prążki oligoklonalne w CSF obserwowane są nie tylko w przebiegu MS, ale również w przebiegu innych chorób, jednakże u chorych na MS prążki nie zanikają ani nie zmieniają pod wpływem terapii, dając taki sam obraz przez cały czas trwania choroby. Szacuje się, że obecność prążków i typowych zmian w MRI pozwala na trafną diagnozę MS u 97% chorych. [52, 55, 56]

Integralnym elementem wszystkich kryteriów diagnostycznych MS jest spełnienie warunku braku lepszego wytłumaczenia stwierdzanych objawów klinicznych, co wskazuje na konieczność przeprowadzania szczegółowej diagnostyki różnicowej przed postawieniem diagnozy MS. Należy do niej wywiad z pacjentem, ocena objawów oraz badania laboratoryjne przedstawione poniżej (Tabela 3). [52]

Tabela 3.
Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [52]

Badania biochemiczne zalecane w diagnostyce różnicowej MS
Morfologia krwi, OB, CRP, elektrolity, próby wątrobowe, transaminazy, mocznik, kreatynina
Stężenie witaminy B12 w surowicy krwi
Rozszerzony układ krzepnięcia
Białko C, białko S, mutacja czynnika V Leiden
Przeciwciała przeciwjądrowe
Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów

Badania biochemiczne zalecane w diagnostyce różnicowej MS
TSH, fT3, fT4, przeciwciała przeciw tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie
Odczyn VDRL
Przeciwciała przeciw Borrelia burgdorferii

VDRL - test przesiewowy na kiłę (*ang. Venereal Diseases Research Laboratory*); OB - odczyn Biernackiego; CRP - bia ko C-reaktywne; TSH - hormon tyreotropowy; fT3 - wolna trójjodotyronina; fT4 - wolna tyroksyna.

Kryteria rozpoznania MS

Obecnie w rozpoznaniu MS (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki MS. [57] Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane. Aktualnie obowiązuje wersja kryteriów z 2017 roku, które w Polsce służą również do kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego. [58, 59]

Diagnoza MS opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej, oddzielonych od siebie w czasie i przestrzeni. Z tego względu podstawowe znaczenie w rozpoznaniu MS ma wykazanie dwóch elementów tj. wieloogniskowości procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczesowe występowanie (rozsianie w czasie). [8, 60] Zasada ta stanowi podstawę obowiązujących kryteriów McDonalda, w rozumieniu których:

- wieloogniskowość oznacza, że występuje przynajmniej jedna zmiana w sekwencji T2 w badaniu kontrolnym wykonanym w dowolnym czasie od badania referencyjnego, w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym), z wykluczeniem zmian innego pochodzenia w pniu mózgu lub rdzeniu kręgowym;
- wieloczesowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany w sekwencji T2 lub Gd+ w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, bez względu na odstęp czasowy między badaniami. Drugie kryterium wieloczesowości może stanowić równoczesne występowanie bezobjawowych zmian wzmacniających się i niewzmacniających się po Gd. [56]

Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami McDonalda do rozpoznania PPMS konieczne jest wystąpienie progresji choroby w ciągu 1 roku (ustalonej pro- lub retrospektywnie) oraz spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- udowodniona wieloogniskowość w obrębie mózgu rozumiana jako ≥ 1 zmiana T2 w obszarach charakterystycznych dla MS (tj. okołokomorowo, przykorowo, korowo, podnamiotowo),
- udowodniona wieloogniskowość w obrębie rdzenia kręgowego definiowana jako ≥ 2 zmiany T2 na jego obszarze,
- pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prążków oligoklonalnych i/lub podniesiony indeks IgG). [52, 56]

2.6. Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym MS obserwuje się objawy o dużej różnorodności. Należą do nich:

- niedowłady ze spastycznym wzmożeniem napięcia, odnoszące się najczęściej do kończyn dolnych (objawy uszkodzenia układu piramidowego mogą mieć postać dyskretną i przejawiać się wyłącznie zwiększoną męczliwością, wygórowaniem odruchów i obecnością objawu Babińskiego),
- mowa skandowana, drżenie zamiarowe, dysmetria ataksji i zaburzenia równowagi będące objawami uszkodzenia układu mózdkowego,
- zaburzenia czuciowe o charakterze parestezji, drętwienia, bóli i osłabienia czucia o różnej lokalizacji, a także niezgrabność ręki przy prawidłowej sile, wrażenie opasywania, objaw Lhermitte'a i neuralgia nerwu trójdzielnego,
- objawy zmian w pniu mózgu: niedowład mięśni twarzy (uszkodzenie wewnątrzprzwniowych włókien nerwu twarzewego), przyspieszenie tętna, czkawka, wymioty (uszkodzenie jąder autonomicznych pnia), podwójne widzenie ze zniesieniem przewodzenia gałek ocznych i oczopląsem w oku owrzodzonym (uszkodzenie pęczka podłużnego przyśrodkowego),
- osłabienie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia, najczęściej w postaci mroczka środkowego, będące następstwem zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego,
- zmiany w funkcjonowaniu pęcherza przejawiające się nagłym parciem na mocz, przerywanym oddawaniem moczu, nietrzymania moczu oraz zalegania moczu w pęcherzu, objawy zaburzeń funkcji odbytnicy w postaci zaparć,
- zmiany funkcji seksualnych prowadzące do impotencji,
- upośledzenie funkcji poznawczych, przeważnie o niskim stopniu,
- zaburzenia psychiczne – depresje lub euforie. [20]

W przebiegu choroby występują dodatkowo przejściowe nasilenia objawów neurologicznych z towarzyszącym im wzrostem temperatury ciała (zjawisko Utoffa). W zaawansowanym stadium choroby mogą mieć miejsce bolesne toniczne kurcze kończyn. [20]

2.6.1. Ocena nasilenia objawów choroby

Objawy kliniczne występujące w przebiegu MS są bardzo różnorodne, w zależności od umiejscowienia zmian patologicznych w obszarze mózgu i rdzenia kręgowego. Na potrzeby wiarygodnej i ujednoliconej oceny stanu chorego stworzono różne skale, które pozwalają na określenie stopnia funkcjonalności

pacjentów, a także ocenę ich jakości życia. Dzięki tym narzędziom możliwe jest porównanie stanu neurologicznego pacjentów, a także ocena progresji choroby i wiarygodna ocena wyników leczenia. [61]

Do najczęściej stosowanych skal oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS zalicza się Rozszerzoną Skalę Niesprawności (EDSS), nazywaną także skalą Kurtzke'go. Skala ta jest szeroko stosowana zarówno w badaniach klinicznych jak i w praktyce. Niesprawność jest oceniana na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu (samodzielnie lub z pomocą) oraz poziomu samoopieki pacjenta. Skala zawiera również ocenę systemów funkcjonalnych, za pomocą 8 podskal, które opisują sprawność układów funkcjonalnych: piramidalnego, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, wzrokowego, umysłowego oraz jelit i pęcherza moczowego, a także dodatkowe zmiany neurologiczne związanych z MS. Funkcjonowanie każdego z układów jest oceniane w skali od 0 (brak zaburzeń) do 5 lub 6 (ciężkie upośledzenie) (Tabela 5). Punkty otrzymane w zakresie tych podskal są przeliczane na końcową wartość będącą wynikiem EDSS. Wynik końcowy stanowi liczbę od 0 do 10 punktów, z dokładnością do 0,5 punktu, przy czym wartość ta wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania niesprawności. Punkty od 1 do 4,5 odnoszą się do pacjentów, zdolnych do samodzielnego poruszania się, natomiast stopnie powyżej 5 odnoszą się do pacjentów o dużych deficytach funkcjonalnych, wymagających pomocy podczas codziennych czynności (Tabela 4). [62–64]

Głównym ograniczeniem skali EDSS jest koncentrowanie się na zdolności do poruszania się jako głównym wyznaczniku niesprawności i brak oceny stanu funkcji poznawczych. Pomimo tej i innych wad, takich jak nieliniowość i ograniczona czułość na zmiany, skala ta jest szeroko akceptowana jako wyznacznik progresji choroby. [65, 66]

Tabela 4.
Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS) [63]

Liczba punktów	Opis
1.0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z UF (1 pkt w jednym z UF)
1.5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt. w > 1 UF)
2.0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2.5	Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewielkie upośledzenie dwóch UF (2 pkt w 2 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3.0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie
3.5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie ki ku innych UF w stopniu wyższym niż niewielki (2 pkt w 1 lub 2 FU, 3 pkt w 2 FU, 2 pkt w 5 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory porusza się samodzielnie
4.0	Istotne upośledzenie, samowystarczalność, aktywność min. 12 h/dobę. (4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1, lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla wcześniejszych stopni w skali). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 500 m
4.5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub potrzeba niewiele pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m

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

UF – system funkcjonalny

Tabela 5.
Ocena systemów funkcjonalnych [63, 67]

Liczba punktów	Opis
Funkcja układu piramidowego	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2	Minimalne upośledzenie czynności
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6	Tetraplegia
Funkcja mózdzku	
0	Prawidłowa

Liczba punktów	Opis
1	Nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
Funkcja pnia mózgu	
0	Prawidłowa
1	Minimalne objawy
2	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
Funkcja układu czuciowego	
0	Prawidłowa
1	Obniżenie czucia wibracji tyko na jednej lub dwóch kończynach
2	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub łożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach
3	Miarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub łożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5	Istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Istotna utrata czucia poniżej głowy
Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego	
0	Prawidłowa
1	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2	Miarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
Funkcja narządu wzroku	
0	Prawidłowa
1	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)

Liczba punktów	Opis
3	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24 (20/99)
4	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6	Stopień 5. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
Funkcje psychiczne	
0	Prawidłowe
1	Zmiany nastroju
2	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5	Demencja

Inną skalą specyficzną dla MS jest Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument (MSQoL-54). Stanowi ona modyfikację uniwersalnego kwestionariusza SE-36, do którego dodano 18 pytań specyficznych dla oceny MS. W skład skali MSQoL-54 wchodzi 52 pozycje zgrupowane w 12 podskalach i 2 pytania odrębne. Narzędzie odnosi się do: wpływu choroby, ogólnej satysfakcji z jakości życia, funkcji poznawczych, energii, bólu, funkcji seksualnych i sytuacji socjalnej. Powszechnie stosowany jest również kwestionariusz funkcjonalnej oceny stwardnienia rozsianego (FAMS) na podstawie którego ocenia się problemy takie jak: mobilność, objawy, stan emocjonalny, poziom satysfakcji, aktywność umysłową i zmęczenie oraz dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. W odpowiedzi na pytania chory ma możliwość wyboru jednej z pięciu ocen. Ważnym aspektem wymagającym oceny u pacjentów z MS jest również zmęczenie, definiowane jako uczucie wyczerpania pojawiające się bez związku z depresją czy osłabieniem siły mięśniowej. U 2/3 chorych na MS jest ono jednym z trzech głównych objawów. Do oceny zmęczenia opracowano ponad 30 skal, a jedną z najpowszechniej stosowanych jest Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS), składająca się z 9 pozycji ocenianych w skali 7-punktowej, a wynik końcowy jest średnią arytmetyczną tych ocen. [68–74]

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych

Utrwalona progresja niesprawności (*ang. Confirmed Disability Progression – CDP*) to parametr używany w badaniach klinicznych do oceny progresji MS. Najczęściej definiowany jest jako nasilenie niesprawności, oznaczającej wzrost o 1 pkt na skali EDSS (lub o 0,5 pkt w przypadku pacjentów z początkową punktacją $\geq 5,5$) w dwóch następujących po sobie pomiarach, odległych od siebie zwykle o 3 lub 6 miesięcy (CPD12 i CPD24). W 2015 r. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że ocena progresji choroby przeprowadzana po upływie 6 miesięcy jest bardziej miarodajna, niż ta po 3 miesiącach. [61]

Dodatkowo, niektóre badania kliniczne jako punkt końcowy raportują też zmianę punktową w skali EDSS (aczkolwiek takie podejście nie jest zalecane przez EMA [61]) lub czas, który upłynął do uzyskania konkretnego stopnia w skali EDSS.

Inną skalą stosowaną do oceny niesprawności u chorych na MS jest Złożony Wskaźnik Oceny Funkcji w MS (MSFC, *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Pozwala niezależnie ocenić trzy rodzaje objawów klinicznych MS: sprawność kończyn dolnych, sprawność manualną i funkcje poznawcze. Do oceny niesprawności kończyn dolnych służy test szybkości marszu na dystansie 25 stóp (T25FW), zaś do oceny sprawności manualnej - test 9 kołków i otworów (9-HPT). W obydwu przypadkach mierzony jest czas wykonania zadania tj. marszu wykonanego bez wsparcia drugiej osoby (akceptowalne jest używanie laski lub kuli) lub włożenia 9 kołków z deseczkę z otworami a następnie ich wyciągnięcia. Trzecią komponentą MSFC jest PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) oceniający funkcje poznawcze i zdolność koncentracji. Zadaniem pacjenta w teście PASAT jest dodawanie kolejno usłyszanych cyfr. Wynikiem testu jest ilość poprawnych wyników na 60 możliwych. Testy te potwarzane są w odpowiednich odstępach czasu (np. 1 roku), co pozwala ocenić zarówno ogólny stan fizyczny chorego, jak również pogorszenie sprawności każdej z ocenianych funkcji. Kolejnym narzędziem służącym do oceny progresji niesprawności w sposób kompleksowy jest punkt końcowy NEP (*no evidence of progression*), w który brany jest pod uwagę zarówno wynik na skali EDSS jak i wyniki testów T25FW oraz 9HPT. W badaniach klinicznych oceniany jest również złożony punkt końcowy mający na celu wykazanie braku oznak progresji niesprawności, jak również aktywności choroby (NEPAD; ang. *no evidence of progression or active disease*). Istotną cechą tego parametru jest jego wieloaspektowość – do oceny brany jest pod uwagę zarówno wynik na skali EDSS, wyniki testów T25FW oraz 9HPT, występowanie rzutów choroby oraz zmiany widoczne w obrazie MRI. [75, 76]

Kolejne punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych dotyczących MS to wyniki obrazowania MRI. Ukazują one stopień atrofii mózgu (objętość mózgu, objętość istoty białej, objętość istoty szarej) oraz aktywność choroby (występowanie zmian gadolinozależnych i/lub pojawianie się nowych lub powiększanie istniejących zmian w sekwencji T2). Parametry, które oceniane są za pomocą obrazowania MRI służą w szczególności do oceny stanu zapalnego w obrębie OUN, zatem ich rola w postępujących postaciach MS jest ograniczona. Zgodnie z zaleceniami EMA wyniki oparte na obrazowaniu nie mogą stanowić pierwszorzędowych punktów końcowych w kluczowych badaniach dla nowych leków. Powinny być traktowane jako punkty uzupełniające, do oceny spójności z rezultatami klinicznie istotnymi. [61]

2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie

Przebieg naturalny PPMS

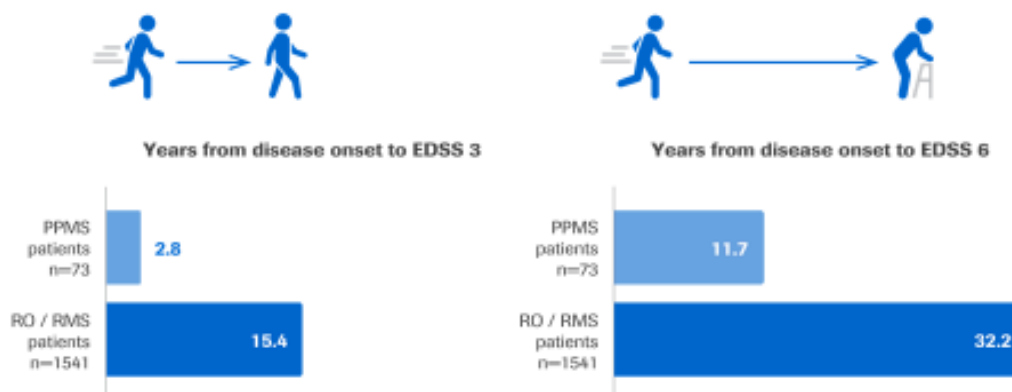
W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano PPMS narastanie niesprawności ma charakter stopniowy i stosunkowo szybki. U połowy pacjentów po 8 latach od pojawienia się choroby stopień niesprawności zostaje oceniony na 6 punktów w skali EDSS. W przypadku chorych z zajęтыми przynajmniej 3 układami czynnościowymi, okres ten jest krótszy o 5 lat, niż u chorych z zajęтыми co najwyżej 2 układami. [8, 77–82]

Czynniki prognostyczne dla postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego są znacznie słabiej poznane niż w przypadku RRMS. Powodem trudności w określeniu czynników krótkoterminowej progresji jest powolny wzrost stopnia niesprawności mający miejsce w okresie kilku lat. Ponadto początkowe objawy choroby występują z niewielkim nasileniem, przez co trudno precyzyjnie określić moment zachorowania. Obecność niektórych czynników w początkowym etapie przebiegu choroby może wskazywać na późniejszy jej przebieg. Zaliczyć należy do nich objawy ruchowe, czuciowe oraz pniowe. Znaczenie rokownicze ma także zajęcie przynajmniej trzech układów funkcjonalnych w chwili zachorowania oraz krótszy czas do osiągnięcia 3 punktów w skali EDSS. Jednakże wyniki badań oceniających powyższe czynniki są sprzeczne.

Stwierdzona została natomiast korelacja młodszego wieku w chwili zachorowania z wydłużeniem się czasu do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS oznaczających konieczność używania laski. Jednak pomimo wydłużenia się tego okresu czasu, młodszy wiek zachorowania wskazuje na wcześniejsze osiągnięcie tego poziomu niesprawności. Zaobserwowany został też związek między liczbą zajętych układów funkcjonalnych w okresie 3-5 lat od zachorowania oraz objawami dotyczącymi zwieraczy pęcherza moczowego w 4. i 5. roku z progresją niesprawności do 6,0 i 6,5 punktów EDSS. [83–90]

Średni czas do osiągnięcia niesprawności o nasileniu 3 i 6 pkt w skali EDSS w zależności od postaci MS przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [91]



Czynniki rokownicze w MS

MS jest chorobą heterogenną w zakresie tempa rozwoju i rokowania. Postęp choroby u konkretnego pacjenta jest ciężki do przewidzenia, aczkolwiek istnieją pewne czynniki, na podstawie których można określić czy rokowanie jest korzystne (Tabela 6). Należą do nich między innymi:

- **Wiek.** Wykazano związek wieku w chwili zachorowania z nasileniem przebiegu MS. Młodszy wiek w chwili zachorowania na MS związany jest z dłuższym czasem do wystąpienia kolejnych istotnych stopni niesprawności. Co więcej niekorzystny wpływ starszego wieku wiąże się także z wolniejszym ustępowaniem pierwszego i drugiego rzutu.
- **Rasa i pochodzenie etniczne.** Zauważono, że u Afroamerykanów częściej niż u osób rasy białej występowały wieloogniskowe objawy choroby i całkowite poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Większa była też frekwencja występowania objawów ocznych i rdzeniowych. U Afroamerykanów obserwowano także częstsze zajęcie pnia mózgu i mózdzku w czasie drugiego rzutu. Ponadto stwierdzono, że pacjenci rasy innej niż biała są bardziej narażeni na cięższy przebieg pierwszego i drugiego rzutu.
- **Przebieg kolejnych rzutów.** Cięższy przebieg pierwszego rzutu pozwala wnioskować o cięższym przebiegu drugiego rzutu. Podobna zależność była widoczna także pomiędzy rzutami drugim i trzecim. Analogiczna korelacja zachodziła pod względem szybkości ustępowania objawów oraz obrazu klinicznego dla poszczególnych rzutów. Wykazano ponadto, że stopień niesprawności w późniejszym przebiegu choroby ma związek z liczbą rzutów w kilku pierwszych latach choroby. Dodatkowo za pozytywne czynniki rokownicze uznawane są: pierwszy epizod mający postać objawów czuciowych lub zapalenia nerwu wzrokowego, dłuższe odstępy pomiędzy rzutami oraz całkowite ustąpienie następstw pierwszego rzutu.

- **Płeć.** Wyniki badań wskazują, że u kobiet choroba ma łagodniejszy przebieg (utrzymanie EDSS <6 i brak konwersji do postaci postępującej korzystny w pierwszych 5 latach choroby).
- **Liczba zajętych układów funkcjonalnych.** Ryzyko progresji do SPMS wzrasta wraz ze zwiększeniem się liczby zajętych układów funkcjonalnych oraz pogorszeniem punktacji EDSS dotyczącej objawów wzrokowych, zwieraczowych, mózdkowych i piramidowych. [82, 83, 92–95]

Tabela 6.
Czynniki prognostyczne w MS [92]

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

2.8. Leczenie

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

- leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT);
- leczenie rzutów choroby za pomocą kortykosteroidów
- leczenie objawowe likwidujące lub redukujące objawy towarzyszące chorobie. [96]

2.8.1. Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Leczenie modyfikujące przebieg choroby ma na celu kontrolę aktywności choroby i spowolnienie jej progresji, która prowadzi do postępującej niesprawności. Najczęściej stosowane są leki z grupy immunomodulatorów, które wpływają na zapalenia występujące w OUN przez co zmniejszają liczbę rzutów, progresję niesprawności czy liczbę zmian demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji hamują postęp choroby.

Leki te stosuje się głównie w rzutowo-remisyjnej postaci MS i należą do nich: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, natalizumab, fingolimod oraz okrelizumab. W przypadku wtórnie postępującej i pierwotnie postępującej postaci choroby bez rzutów leki te, za wyjątkiem

okrelizumabu, nie są skuteczne. Jedynym lekiem DMT zarejestrowanym w pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego jest okrelizumab. Dla innych leków modyfikujących przebieg choroby, w dotychczasowych badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności u chorych na PPMS. [27, 97, 98]

Okrelizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko limfocytom B posiadającym ekspresję antygeny CD20. Limfocyty B są jednym z licznych czynników biorących udział w patogenezie MS. Ich rola to prezentowanie własnych antygenów komórkom T i ich aktywacja, produkowanie prozapalnych cytokin, aktywujących limfocyty T, produkowanie autoprzeciwciał aktywujących makrofagi i komórki NK oraz powodujących uszkodzenia tkankowe, a także aktywacja mikrogleju. Dokładny mechanizm działania okrelizumabu w terapii MS jest nieznan, aczkolwiek podejrzewa się, że wiąże się on z antygenem CD20. Antygen CD20 to białko błonowe, wykazujące ekspresję od fazy pre-B do fazy plazmoblastów, nie ma go natomiast na komórkach limfoidalnych szpiku ani na plazmocytach, stąd deplecja komórek CD20 zachowuje zdolność limfocytów B do produkcji przeciwciał oraz utrzymania istniejącej odpowiedzi humoralnej. Po połączeniu się z powierzchnią komórki, okrelizumab wybiórczo usuwa komórki B z ekspresją antygeny CD20 w mechanizmie fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od dopełniacza i apoptozy. Zdolność odnowy komórek B zostaje zachowana. Odporność wrodzona i całkowita liczba komórek T również nie są zmienione. [99, 100]

Leczenie postępujących postaci MS o aktywnym i agresywnym przebiegu

W przypadku postępujących postaci MS o aktywnym i agresywnym przebiegu leczenie jest trudne i często nie pozwala uzyskać satysfakcjonującego wyniku. W ramach poszukiwania opcji leczenia rozważa się leki immunosupresyjne, jednak z uwagi na ich wysoce niekorzystny profil bezpieczeństwa konieczna jest dokładna ocena potencjalnych korzyści i ryzyka takiej terapii oraz dopasowanie kuracji do indywidualnej sytuacji chorego. Najczęściej wśród leków immunosupresyjnych wymieniane są:

- **Mitoksantron** jest pochodną antracenodionu. Jego mechanizm działania oparty jest na zdolności do hamowania replikacji DNA i syntezy RNA. Lek przyłącza się do łańcucha DNA powodując jego przerwanie, czego skutkiem jest wpływ na proliferację komórek i syntezę białek. Mitoksantron powoduje obniżenie aktywności makrofagów, limfocytów T oraz B i oddziałuje na produkcję przeciwciał. Ze względu na wysoką toksyczność stosowanie leków powinno być ograniczone do pacjentów ze stwierdzoną szybką progresją choroby i po niepowodzeniu innych terapii. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są kardiotoxyczność i białaczka. Natomiast do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: nudności, wymioty, wypadanie włosów, wzrost ryzyka infekcji dróg oddechowych i moczowych, zaburzenia miesiączkowania, leukopenię, trombocytopenię, niedokrwistość, wzrost stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny. Nie należy przekraczać dawki skumulowanej, wynoszącej 140 mg/m² w ciągu całego życia. [96, 101–103]

- **Azatiopryna** to pochodna 6-merkaptopuryny o niepoznanym dotąd mechanizmie działania. Uważa się, że wiąże się ona z wbudowaniem w łańcuch DNA tioanalogów puryn, czego konsekwencją jest zahamowanie syntezy kwasów nukleinowych i zmniejszenie aktywności limfocytów B z redukcją syntezy IgM i IgG. Następuje także zahamowanie komórkowej składowej odpowiedzi zapalnej i osłabienie komórkowej proliferacji w ogóle, czego skutkiem jest osłabienie odpowiedzi immunologicznej. Efekty terapii są widoczne po 6-12 miesiącach. Czas trwania leczenia nie został określony, jednak uważa się, że może trwać kilka lat. Skumulowana dawka nie powinna być jednak większa niż 600 g. Terapia związana jest ze wzrostem ryzyka wystąpienia leukopenii, zapalenia trzustki, podwyższonego poziomu transaminaz. Długotrwałe stosowanie może mieć wpływ na wystąpienie transformacji nowotworowej. [96, 104]
- **Cyklofosfamid** jest cytostatykiem z grupy oksazofosforyn o działaniu antymitotycznym i immunosupresyjnym. Jego działanie cytotoksyczne prowadzi do fragmentacji łańcuchów DNA i rozerwania wiązań krzyżowych DNA–białko. Lek hamuje aktywność komórek T pomocniczych i limfocytów B, normalizuje stosunek komórek T-pomocniczych do T-supresorów i powoduje obniżenie syntezy wewnątrzpląnowej IgG. Nie ustalono jednolitego, powszechnie akceptowalnego schematu podawania leku. Brak jest restrykcyjnego ograniczenia dawki leku do osiągnięcia dawki kumulacyjnej, jednakże sugerowana całkowita dawka kumulacyjna nie powinna być większa niż 30 g. Terapia związana jest z istotnym ryzykiem: wypadania włosów, krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, leukopenii, zapalenia mięśnia sercowego, śródmiąższowego zapalenia płuc, niepłodności i transformacji nowotworowej. [96, 105, 106]
- **Metotreksat** to kompetytywny inhibitor reduktazy dihydrofolanowej, wpływa na wytwarzanie kofaktorów potrzebnych dla syntezy DNA i RNA, aczkolwiek dokładny mechanizm działania nie został poznany. W MS stosowane są dawki od 7,5 do 20 mg/tydzień. [105, 107]
- **Kladrybina** jest nukleozydem purynowym, którego działanie polega na indukcji apoptozy limfocytów (zarówno dzielących się jak i w stanie spoczynku), a przez to na zahamowaniu reakcji zapalnej. Lek tolerowany stosunkowo dobrze – powoduje głównie przemijającą, zależną od dawki leukopenię i trombocytopenię. U leczonych pacjentów obserwowano wyraźne zmniejszenie aktywności choroby ocenione za pomocą MRI, bez wpływu na spowolnienie narastania niesprawności. [105, 108]

Żaden z tych leków nie został zarejestrowany w terapii pierwotnie postępującego MS, a ich stosowanie opiera się wyłącznie na doświadczeniu i obserwacjach klinicznych. Co więcej, żaden z tych leków nie był przebadany w populacji pacjentów z pierwotnie postępującą MS, a bardzo ograniczone dowody naukowe opierają się na populacjach chorych z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą MS. W oparciu o te ograniczone dane dokonuje się prób stosowania tych leków w terapii chorych z pierwotnie postępującym MS. Podkreślić jednak należy, że żaden z tego rodzaju leków nie przynosi znaczących korzyści w terapii pierwotnie postępującego MS, a chorzy najczęściej otrzymują wyłącznie leczenie objawowe [96, 103–108]

2.8.2. Kortykosteroidy

Glikokortykosteroidy, których mechanizm działania oparty jest na hamowaniu procesu zapalnego poprzez redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, zmniejszenie wewnątrzplynowej syntezy IgG oraz stabilizację przepuszczalności bariery krew-mózg, stosowane są głównie w leczeniu rzutów MS. [96, 97] W pierwotnie postępującej postaci MS rzuty praktycznie nie występują, niemniej jednak niektórzy chorzy odnoszą korzyść z podania leków tej grupy. Glikokortykosteroidy podawane są w przypadku szybkiego postępu choroby, jednak z uwagi na znaczne ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych oraz uzależnienia od steroidów, terapia powinna być krótkotrwała. [109]

2.8.3. Leczenie objawowe

Z uwagi na fakt, że wiele różnych objawów MS może występować równocześnie chorzy wymagają leczenia wielospecjalistycznego, obejmującego farmakoterapię, fizykoterapię oraz psychoterapię. W przypadku występowania spastyczności bez dużego osłabienia siły mięśni stosuje się doustne leczenie farmakologiczne (baklofen, beznodiazepiny, tyzanidynę) lub toksynę botulinową w podaniu domięśniowym, a także kannabinoidy (w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii). W zaawansowanej spastyczności stosuje się baklofen lub fenol w podaniu dokanałowym, a także szereg zabiegów chirurgicznych mających na celu obniżenie napięcia mięśniowego (m.in. przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego). U chorych doświadczających przewlekłego bólu terapię prowadzi się z wykorzystaniem leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjnych (imipramina) lub zmniejszających napięcie mięśni. Fizjoterapia znajduje zastosowanie u pacjentów z osłabieniem mięśni, ataksją i drżeniem. Zwiększenie szybkości chodu uzyskać można poprzez podawanie famprydy, jednak lek ten może powodować występowanie niewydolności nerek i zakażeń układu moczowego, dlatego zalecane są przerwy w jego stosowaniu oraz monitorowanie funkcji nerek. Często występującym objawem PPMS jest zaburzenie oddawania moczu, które leczone za pomocą cholinolityków (u chorych z trudnościami z utrzymaniem moczu), sympatykomimetyków i imipraminy (u pacjentów z zaleganiem moczu spowodowanym zaburzoną czynnością zwieracza pęcherza moczowego), alfa-adreolitykami (w przypadku upośledzenia czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza), a także baklofenem, diazepamem i tolpyrezonem (u chorych z nadmiernym napięciem zwieracza zewnętrznego). W przypadku nieskuteczności farmakoterapii konieczne jest cewnikowanie. Do innych objawów pojawiających się u chorych z MS należą m.in. zaburzenia psychiczne, zaburzenia czynności seksualnych czy funkcji poznawczych, w przypadku których odpowiednie terapie dobiera się indywidualnie. [97]

2.8.4. Podsumowane

W Polsce z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych okrelizumabu, tj. jedyne leku wykazującego skuteczność w modyfikacji przebiegu PPMS, **pacjentom pozostaje łagodzenie objawów**

choroby, która cały czas postępuje prowadząc do nasilenia niesprawności. Należy podkreślić, że żaden z dostępnych leków DMT nie jest zarejestrowany oraz nie jest zalecany w terapii PPMS przez wytyczne praktyki klinicznej..

3. ANALIZA WYTYCZNYCH

Nie odnaleziono żadnego dokumentu zawierającego wytyczne dedykowane postaci pierwotnie postępującej. W wyniku przeszukania literatury zidentyfikowano łącznie 11 opracowań prezentujących zalecenia dotyczące postępowania w stwardnieniu rozsianym, niezależnie od jego postaci. Niemal wszystkie dokumenty koncentrują się na postaci rzutowo-remisyjnej, a w odniesieniu do PPMS albo nie sformułowano żadnych zaleceń o sposobach postępowania, albo pojawia się informacja o braku skutecznej terapii modyfikującej przebieg choroby. Wynika to z faktu, że większość wytycznych opracowano przed publikacją wyników badania ORATORIO (OKR u chorych z PPMS), w związku z czym nie można ich uznać za aktualne. Wyjątek stanowią najnowsze z odnalezionych dokumentów, opisujące europejskie wytyczne, stworzone wspólnie przez ECTRIMS (Europejski Komitet Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozsianym) oraz EAN (Europejską Akademię Neurologii) oraz amerykańskie wytyczne stworzone przez AAN (Amerykańska Akademia Neurologii). Dodatkowo w polskich wytycznych wspomniano o pozytywnym wyniku badania klinicznego dla okrelizumabu w PPMS (badanie ORATORIO).

Wytyczne ECTRIMS/EAN i AAN z 2018 roku wskazują, że jedyną opcją do rozważenia w PPMS jest okrelizumab. Jednocześnie podano informację, że w poprzednich latach prowadzono badania nad innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, ale w przypadku żadnego z nich (oprócz okrelizumabu) nie wykazano skuteczności w PPMS. [98, 110]

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych oraz zaleceniami dotyczącym PPMS przedstawiono poniżej (Tabela 7; Tabela 8).

Tabela 7.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Analizowany obszar	Ref.
ECTRIMS/EAN (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis / European Academy of Neurology)	2018	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[98]
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	2016	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[97]
American Academy of Neurology (AAN)	2018	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[110]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2015	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[111]
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[112]
Haute Autorité de Santé (HAS)	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[113]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Analizowany obszar	Ref.
NHS England	2014	Zlecenie terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[114]
DGN	2014	Zalecenie diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu MS	[115]
Grupa Robocza Canadian MS	2013	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[116]
Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Diseases	2013	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[117]
MS Society South Africa	2013	Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu MS w Południowej Afryce	[118]

Tabela 8.
Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia PPMS

Organizacja	Region	Zalecenia	Czy uwzględniono OKR
ECTRIMS/EAN (2018)	Europa	U pacjentów z PPMS leczeniem do rozważenia jest terapia z zastosowaniem OKR (słaba siła rekomendacji)	TAK
AAN (2018)	USA	OKR powinien być oferowany pacjentom z PPMS, którzy odniosą korzyści z tej terapii w przypadkach, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko związane z terapią	TAK
PTN (2016)	Polska	Nie wydano żadnych zaleceń dotyczących terapii PPMS	Wspomniano w pozytywnym wyniku badania dla okrelizumabu
NICE (2015)	UK	Nie wydano żadnych zaleceń dotyczących terapii PPMS	NIE
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich (2015)	UK	Żaden z dostępnych leków DMT* nie jest zalecanych w terapii PPMS	NIE
HAS (2015)	Francja	Nie wydano żadnych zaleceń dotyczących terapii PPMS	NIE
NHS England (2014)	UK (Anglia)	Żaden z dostępnych leków DMT* nie jest zalecany w terapii PPMS	NIE
DGN (2014)	Niemcy	Nie wydano żadnych zaleceń dotyczących terapii PPMS	NIE
Grupa Robocza Canadian MS (2013)	Kanada	Nie wydano żadnych zaleceń dotyczących terapii PPMS	NIE ^a
Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Diseases (2013)	Hiszpania	Żaden z dostępnych leków DMT* nie jest zalecany w terapii PPMS	NIE
MS Society South Africa (2013)	Południowa Afryka	Dla żadnego z dostępnych leków DMT* nie wykazano skuteczności w terapii PPMS	NIE

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dla pacjentów z PPMS nie ma w Polsce refundowanej żadnej terapii modyfikującej przebieg choroby. [119]

4.2. Założenia proponowanego programu lekowego dla PPMS

Kryteria włączenia:

- Wiek ≥ 18 lat
- diagnoza PPMS oparta na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda z 2017 r.
- stopień niesprawności (EDSS 3,0 do 6,5 pkt.)
- czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:
 - mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub
 - mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$
- aktywność zapalna potwierdzona w MRI (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowe lub powiększające się ognisko T2 w stosunku do poprzednio wykonanego MRI)
- Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję
- Pacjenci którzy rozpoczęli wcześniej stosowanie OKR zgodnie z ChPL (co znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej) i nie spełniają kryteriów wyłączenia. [58]

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu wykluczenia

- Nadwrażliwość na OKR lub jakąkolwiek substancję pomocniczą
- Stan ciężkiego osłabienia odporności
- Trwające aktualnie czynne zakażenie
- Aktywny nowotwór złośliwy
- Inne przeciwwskazania zgodne z ChPL
- Ciąża i karmienie piersią [58]

Kryteria wyłączenia

- Nietolerancja OKR
- Czynne zakażenie do czasu ustąpienia
- Stan ciężkiego osłabienia odporności
- Rozpoznany, aktywny nowotwór złośliwy
- Ciąża (z wyjątkiem sytuacji gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższą ryzyko dla płodu)

- Brak skuteczności leczenia [58]

Określenie czasu leczenia w programie

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 mies. terapii. Za brak skuteczności OKR, uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia przyjmuje się wystąpienie jednego z niżej wymienionych:

- wystąpienie nieskuteczność leczenia definiowana jako pogorszenie w skali EDSS o ≥ 2 pkt w ciągu 12 mies.
- EDSS > 8. [58]

4.3. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dla OKR przeszukano (data przeszukania 23 maja 2018 roku) strony internetowe następujących agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
- HAS (French National Authority for Health)
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
- SMC (Scottish Medicines Consortium wchodzące w skład NHS Scotland)
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)
- SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment)
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

Do tej pory dwie agencje (PBAC oraz CADTH) wydały rekomendacje dotyczące finansowania OKR u pacjentów z PPMS, natomiast jedna (NICE) jest w trakcie przygotowywania rekomendacji dotyczącej finansowania terapii okrelizumabem w leczeniu PPMS. Agencja IQWiG również jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla OKR, ale w ogólnym wskazaniu MS. (Tabela 9)

Agencja PBAC negatywnie odnosi się do finansowania leczenia okrelizumabem u pacjentów z PPMS. W uzasadnieniu takiego stanowiska napisano, że kliniczna korzyść z terapii OKR jest umiarkowana oraz istnieje duża niepewność oszacowania kosztów-efektywności. [120]

CADTH wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS pod warunkiem, że pacjenci są pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu MS. Drugim warunkiem jest obniżenie ceny. Ponadto pacjenci muszą spełniać określone kryteria kliniczne:

- terapię można rozpocząć w pacjentów w wieku 18–55 lat, z potwierdzoną diagnozą PPMS, z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., oceną zmęczenia FSS ≥ 2 pkt. oraz

okresem trwania choroby krótszym niż 15 lat w przypadku pacjentów z oceną EDSS >5 pkt. lub krótszym niż 10 lat w przypadku pacjentów z oceną EDSS ≤5 pkt, należy zaprzestać terapii u pacjentów z EDSS ≥7 pkt. [121]

Tabela 9

Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii OKR w PPMS

AOTMiT	NICE	HAS	SMC	CADTH	PBAC	AWMSG	SBU	IQWiG
BR	WP	BR	BR	R ^w	NR	BR	BR	WP

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje; BR – brak rekomendacji; w – warunkowa; WP – w przygotowaniu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

6.1. Okrelizumab (Ocrevus®)

Grupa farmakoterapeutyczna: grupa selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA36. [100]

Mechanizm działania: Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko limfocytom B posiadającym ekspresję antygenu CD20. Dokładny mechanizm działania okrelizumabu w terapii MS jest nieznan, aczkolwiek podejrzewa się, że wiąże się on z antygenem C20, obecnym na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Dochodzi dzięki temu do fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i apoptozy. [100]

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z zrzutowymi postaciami MS, z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych,
- z wczesną, pierwotnie postępującą postacią MS, ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. [100]

Przeciwwskazania: preparat Ocrevus® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- trwającym aktualnie czynnym zakażeniem,
- ciężkim osłabieniem odporności
- aktywnymi, znanymi nowotworami złośliwymi. [100]

Dawkowanie: Produkt leczniczy Ocrevus podawany jest w postaci wlewu dożylnego w następujących dawkach:

- dawka inicjująca: 2 infuzje po 300 mg podane w odstępie 2 tygodni
- kolejne dawki: pojedyncze infuzje 600 mg podawane w odstępach 6-miesięcznych. [100]

W celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia reakcji związanych z wlewem przed każdą infuzją należy zastosować dwa schematy premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub odpowiednika) dożylnie, ok. 30 minut przed infuzją
- lek antyhistaminowy na ok. 30-60 minut przed infuzją. [100]

Można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym na ok. 30-60 minut przed infuzją. Szczegóły dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11):

Tabela 11.
Dawkowanie preparatu Ocrevus [100]

		Dawka i objętość ^a	Szybkość i czas trwania wlewu
Dawka inicjująca (2 infuzje)	Infuzja 1.	300 mg w 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie wlewu: 30 mL/godzinę przez 30 min. • Można zwiększać szybkość o 30mL/godzinę co 30 minut, maks.: 180 mL/godzinę • Czas trwania: 2,5 godziny
	Infuzja 2. (po 2 tygodniach)	300 mg w 250 mL	
Kolejne dawki (po jednej infuzji)	Jedna infuzja co 6 miesięcy	600 mg w 500 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoczęcie wlewu: 40 mL/godzinę przez 30 min. • można zwiększać szybkość o 40mL/godzinę co 30 minut, do maks. 200 mL/godz. • Czas trwania: 3,5 godziny

a) Preparat Ocrevus po rozcieńczeniu w worku do infuzji z chlorkiem sodu ma stężenie ok. 1,2 mg/mL

Działania niepożądane: Dane na temat działań niepożądanych okrelizumabu pochodzą z rejestracyjnych badań klinicznych i obejmują pacjentów z RRMS oraz PPMS.

Bardzo często (≥ 10): zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, grypa, obniżone miano immunoglobuliny M we krwi, reakcje związane z wlewem.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, nieżyt, obniżone miano immunoglobuliny G we krwi, neutropenia [100]

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Ocrevus został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w dniu 8.01.2018 r. [100]

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Ocrevus® nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. [119]

Wytwórca: Roche Pharma AG

7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

7.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizach HTA będą stanowili dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS), z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej (≥ 1 ognisko gadolinozależne lub ≥ 1 nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

7.2. Interwencja

Ocenianą interwencją będzie preparat Ocrevus® w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. w dawce 600 mg w infuzji dożylniej co 24 tygodnie. Dawka początkowa leku podzielona na dwie infuzje 300 mg podawane w odstępie 2-tygodniowym. Schemat dawkowania znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Dawkowanie preparatu Ocrevus

Infuzje	Dawka i objętość ^a	Szybkość i czas trwania wlewu
Dawka inicjująca (2 infuzje)	Infuzja 1	300 mg w 250 mL
	Infuzja 2 (po 2 tygodniach)	300 mg w 250 mL
Kolejne dawki (po jednej infuzji)	Jedna infuzja co 6 miesięcy ^b	600 mg w 500 mL

a) Preparat Ocrevus po rozcieńczeniu w worku do infuzji z chlorkiem sodu ma stężenie ok. 1,2 mg/mL

b) Pierwszy wlew należy podać 24 tygodnie po pierwszej infuzji dawki inicjującej

7.3. Komparator

Komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji docelowej będzie najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*), które w warunkach badań klinicznych odpowiada grupie placebo. Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez EMA, w związku z brakiem skutecznej terapii pierwotnie postępującej postaci MS dla każdej nowej terapii konieczne jest porównanie z grupą referencyjną otrzymującą placebo, przeprowadzone w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego. [61]

7.4. Punkty końcowe

Analiza efektywności klinicznej zostanie oparta o punkty końcowe o wysokiej istotności klinicznej odzwierciedlających stan sprawności pacjentów z PPMS. Zaleceniami EMA odnoszące się do projektowania badań dotyczących terapii MS oraz konsensus ekspertów klinicznych z całego świata wskazuje, iż potwierdzona progresja niesprawności (CDP), zdefiniowana jako trwałe pogorszenie oceny EDSS o predefiniowaną wartość, w najbardziej reprezentatywny sposób odzwierciedla postęp choroby i stanowi najbardziej reprezentatywny parametr oceny skuteczności terapii PPMS. [61, 123] Wiarygodna ocena CDP wymaga przeprowadzenia dwóch, oddalonych w czasie pomiarów stopnia sprawności. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA okres pomiędzy pomiarami powinien wynosić ≥ 6 miesięcy (24 tygodnie). [61] Tak długi okres czasu minimalizuje ryzyko błędów związane z czynnikami losowymi (np. zaburzenia oceny stopnia sprawności w wyniku fluktuacji stanu zdrowia). Z tego powodu pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności w niniejszej analizie będzie CDP oceniana na podstawie pomiarów wykonanych w odstępach 24-tygodniowych (CDP24). Dodatkowo w analizie skuteczności ocenie podlegać będzie również parametr CDP12 odzwierciedlający ryzyko pogorszenia stanu zdrowia przy założeniu 12-tygodniowego odstępu pomiędzy pomiarami.

Profil skuteczności okrelizumabu scharakteryzowany zostanie również w odniesieniu do innych parametrów odnoszących się do oceny pogorszenia sprawności (np.: sprawność poruszania się oceniana za pomocą testu szybkości marszu na dystansie 25 stóp – T25FW, sprawność manualna oceniana za pomocą testu 9 kołków i 9 otworów – 9HPT). Wykorzystany zostanie również złożony punkt końcowy dotyczący utrwalonej progresji niesprawności (cCDP), obejmujący wystąpienie trwałego pogorszenia wyników EDSS lub pogorszenie wyników testu T25FW lub pogorszenie wyników testu 9HPT. Pozwala to uwzględnić również inne aspekty niepełnosprawności, jak szybkość poruszania się, czy sprawność manualną, pomijane w ocenie za pomocą skali EDSS, a tym samym umożliwia ocenę progresji niepełnosprawności w sposób bardziej kompleksowy.

Pokazane zostaną również wyniki punktów końcowych opartych na obrazowaniu MRI, takie jak objętość mózgu, czy objętość zmian w sekwencji T1 i T2. Wymienione parametry odzwierciedlają przede wszystkim procesy zapalne w OUN, która odgrywają niewielką rolę w patogenezie postępującej postaci MS. W związku z powyższym nie odzwierciedlają one w sposób bezpośredni poprawy lub pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, stąd nie zostaną wykorzystane do wnioskowania odnośnie efektywności klinicznej okrelizumabu.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii uwzględnione zostaną: ryzyko przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Podsumowując parametrami ocenianymi w analizie klinicznej będą:

- w ocenie skuteczności klinicznej:
 - punkty końcowe odnoszące się do progresji niesprawności
 - CDP24
 - CDP12
 - cCDP
 - T25FW
 - 9HPT
 - wyniki oparte na obrazowaniu MRI
 - zmiany w sekwencji T1
 - zmiany w sekwencji T2
 - zmiany w objętości mózgu
 - wyniki dotyczące jakości życia pacjentów
 - przedwczesne przerwanie terapii bez względu na przyczynę.
- w ocenie profilu bezpieczeństwa:
 - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym:
 - zdarzeń niepożądanych ogółem,
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii,
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem podziału na rodzaj AE.

7.5. Metodologia

7.5.1. Okres obserwacji

MS jest schorzeniem charakteryzującym się powolnym narastaniem niesprawności bez oznak rzutów i remisji choroby. W ocenie efektywności klinicznej terapii przeciw PPMS należy mieć na uwadze, iż tempo narastania niesprawności u poszczególnych pacjentów nie jest stałe i może ulegać okresowym zmianom. Z tego powodu wytyczne EMA wskazują, iż badania kliniczne nad nowymi technologiami powinny obejmować okres wystarczająco długi by zaobserwowane wyniki w sposób wiarygodny odzwierciedlały efekt terapii. Zgodnie z wytycznymi EMA badania do zaobserwowania efektów klinicznych może być potrzebny nawet 3-letni okres obserwacji [61]. Podczas, gdy ocena niewielkiej zmiany EDSS w krótkim okresie czasu może być obarczona błędem diagnozy lub odzwierciedlać fluktuacje stanu zdrowia chorego, to ocena CDP w trakcie długotrwałych badań, trwających co najmniej 1 rok, może w sposób adekwatny opisywać ryzyko akumulacji niesprawności [124, 125].

7.5.2. Podwójne zaślepienie

Punkty końcowe służące powszechnie do oceny aktywności i progresji choroby zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej nie posiadają w pełni obiektywnego charakteru, stąd ich ocena może ulegać zaburzeniu na skutek szeregu czynników subiektywnych, takich jak aktualne samopoczucie pacjenta i postrzeganie własnego stanu zdrowia, subiektywna ocena skuteczności otrzymywanej terapii itp. [6, 61] Badania wykazały również, iż sama ocena z wykorzystaniem skali EDSS cechuje się ograniczoną wiarygodnością i spójnością pomiędzy oceniającymi. Wykazano, iż odsetek osób uzyskujących CDP może się różnić się nawet do 40% w ocenie różnych badaczy. [138–140] Z uwagi na niepowodzenie wszystkich przeprowadzonych w PPMS badań klinicznych wytyczne EMA wymagają, by skuteczność jakiegokolwiek nowej technologii w PPMS oceniać w ramach randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej. [61]

7.5.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [105] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Aktualnie dla pacjentów z PPMS nie ma w Polsce dostępnego żadnego leku modyfikującego przebieg choroby, którego zastosowanie pozwoliłoby na skuteczne spowolnienie postępującej niesprawności. W związku z powyższym [REDACTED]

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną okrelizumab jest zatem pierwszym i obecnie jedynym lekiem, dla którego wykazano skuteczność w terapii pierwotnie postępującego stwardnienia rozsianego. [126] Jest to również jedyny lek posiadający w Polsce rejestrację w terapii PPMS. Wobec braku alternatywnej opcji, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla okrelizumabu, stosowanego w terapii PPMS, jest zatem leczenie objawowe, które odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.

8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa okrelizumabu względem placebo u dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzone w celu wstępnej oceny dowodów naukowych pozwala stwierdzić, że jedynym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo OKR w populacji pacjentów z wczesną PPMS jest badanie rejestracyjne (ORATORIO), w którym brali udział pacjenci z PPMS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, z niesprawnością ocenioną na 3,5 do 6,0 w skali EDSS, co jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych publikowanych na stronach agencji rządowych: EMA, FDA, URPLW MiPB, MHRA, a także danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji (m.in. fazy przedłużone badań RCT). Omówione zostaną szczególnie najbardziej charakterystyczne dla interwencji ocenianej działania niepożądane.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy u uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [127, 128]

8.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności okrelizumabu w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

Zastosowany zostanie model Markowa, modelujący przebieg choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, o długości cyklu wynoszącej 1 rok. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy

podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz z perspektywy społecznej.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności terapii okrelizumabem oraz komparatorem, rozumiane jako wpływ na tempo progresji niesprawności, zaczerpnięte z analizy klinicznej. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ, Ministerstwa Zdrowia oraz opublikowanych badań kosztowych dla MS. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty zdarzeń niepożądanych, a także pozostałe koszty bezpośrednie i pośrednie związane z niesprawnością pacjentów. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [127, 128]

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zawierać będzie kalkulację wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych związanych z pozytywną decyzją dot. refundowania okrelizumabu ze środków publicznych u dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią MS.

Analiza przeprowadzona zostanie w 2-letnim horyzoncie czasowym (2019–2021) przy założeniu, że okrelizumab będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 stycznia 2019 roku. Populację docelową stanowią będą pacjenci kwalifikujący się do leczenia okrelizumabem zgodnie z proponowanym programem lekowym dotyczącym leczenia chorych z pierwotnie postępującą postacią MS. Analiza przeprowadzona zostanie w 3 perspektywach: płatnik, płatnik + pacjent, perspektywa społeczna. Charakterystyka polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostanie uzyskana na podstawie przeglądu doniesień naukowych. Z uwagi na brak danych historycznych o zużyciu leków stosowanych w terapii pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, prognoza wydatków przeprowadzona zostanie w oparciu o dane epidemiologiczne.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [127, 128]

9. BIBLIOGRAFIA

1. Stasiótek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
2. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Nowozdiagnozowani na stwardnienie rozsiane - Fakty. Dostęp: https://dane.ptsr.org.pl/images/uploaded/menu2/347/attach/Nowozdiagnozowani-Fakty_SM.pdf.
3. Miller DH, Leary SM. (2007) Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 6(10):903–912.
4. Bonek R, Maciejek Z. (2009) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9:116–125.
5. Kalinowska-Łyszczarz A. Wybrane czynniki neurotroficzne w odniesieniu do sprawności funkcji poznawczych oraz parametrów morfometrycznych mózgowia u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2011.
6. Waubant EL, Goodkin DE. (1996) Assessing Efficacy in Clinical Trials of Treatments for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 6(6):462–473.
7. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M-E, Courten M de, Matsoukas J, Apostolopoulos V. (2017) Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci* 7(7):.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, i in. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83(3):278–286.
9. Multiple Sclerosis International Federation 2013. (2013) Atlas of MS 2013 - mapping multiple sclerosis around the world.
10. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. (2011) Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82(10):1132–1141.
11. (2012) Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* 11(10):835.
12. NFZ. (2017) Dostępność do świadczeń związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych. Dostęp: <https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Odpowied%C5%BA%20z%20NFZ%20-%20leczenie%20SM%20-31%20maja%202017.pdf>.
13. AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf.
14. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualności Neurologiczne* 15(2):.
15. European Multiple Sclerosis Platform. (2015) MS BAROMETER 2015- Raising the voice of people with MS. Dostęp: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2017/02/BAROMETER-2015-Final-10.05.2017.pdf>.
16. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91–97.
17. Broła W. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol* 2017 17(1):5–14.
18. Mazur K, Kostrzewska K, Drzał R. (2017) Okrelizumab (Ocrevus®) w terapii pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na budżet.
19. ZUS. (2017) Absencja chorobowa w I-IV kw. 2016 z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
20. Kazibutowska Z. (2008) Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(supl. A):46–47.
21. Pender MP. (2004) The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *J Clin Neurosci* 11(7):689–692.
22. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
23. Bartosik-Psujek H. (2014) Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego – nowe możliwości terapeutyczne. *Aktualności Neurologiczne* 14(2):117–123.
24. Nylander A, Hafler DA. (2012) Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 122(4):1180–1188.
25. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. (2013) Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 6(3):161–173.

26. Maciejowski M. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw CD20 w terapii postaci rzutowej i pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego – wyniki badań klinicznych III fazy. *Aktualności Neurologiczne* 15(3):150–154.
27. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. (2017) Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle. *Front Neurol* 8:234.
28. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. (2015) Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Biomed Res Int* 2015:817238.
29. Hollenbach JA, Oksenberg JR. (2015) The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 64:13–25.
30. Bashinskaya VV, Kulakova OG, Boyko AN, Favorov AV, Favorova OO. (2015) A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum. Genet.* 134(11–12):1143–1162.
31. Sutherland JM. (1956) Observations on the prevalence of multiple sclerosis in Northern Scotland. *Brain* 79(4):635–654.
32. Pratt RTC, Compston ND, McALPINE D. (1951) The familial incidence of disseminated sclerosis and its significance. *Brain* 74(2):191–232.
33. Miller JR. *Stwardnienie rozsiane. W: Neurologia Merritta. Rowland L.P., Kwieciński H., Kamińska A.M.* Wrocław 2004.
34. Kozubski W, Liberski PP. *Stwardnienie rozsiane. W: Choroby układu nerwowego. Kozubski W., Liberski P.P. (Red.).* Warszawa 2004.
35. Hyllested K. (1956) Disseminated sclerosis in Denmark: prevalence and geographical distribution. Copenhagen, J. Jorgensen,.
36. Mackay RP. (1950) The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 28:150–177.
37. Mackay RP, Myrianthopoulos NC. (1957) Multiple sclerosis in twins and their relatives; preliminary report on a genetic and clinical study. *Trans Am Neurol Assoc 82nd Meeting*:9-12; discussion 12-14.
38. Millar JH, Allison RS. (1954) Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 23(Suppl. 2):29–92.
39. Muller R. (1953) Genetic aspects of multiple sclerosis. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 70(6):733–740.
40. Polvan N. (1958) Familial incidence of multiple sclerosis. *Wien Z Nervenheilkd Grenzgeb* 15(1–4):224–228.
41. Humańska M, Śnieg P, Rezmerska L. (2013) Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2(5):188–194.
42. Goodin DS. (2014) The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 122:231–266.
43. Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.
44. Wender M. *Choroby demielinizacyjne. W: Podstawy kliniczne neurologii dla studentów medycyny, Mazur R., Kozubski W., Prusiński A. (Red.).* Warszawa 1998.
45. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. (2012) Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 13(9):11718–11752.
46. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. (2013) Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS ONE* 8(4):e61110.
47. Nicolò C, Di Sante G, Migliara G, Valentini MG, Piermattei A, Delogu G, Ria F. (2011) Intracellular bacteria can cause EAE in SJL mice or modify self-specific T cell repertoire. *J. Neurol. Sci.* 311(1–2):103–106.
48. Frykholm BO. (2009) On the question of infectious aetiologies for multiple sclerosis, schizophrenia and the chronic fatigue syndrome and their treatment with antibiotics. *Med. Hypotheses* 72(6):736–739.
49. Beagley KW, Huston WM, Hansbro PM, Timms P. (2009) Chlamydial infection of immune cells: altered function and implications for disease. *Crit. Rev. Immunol.* 29(4):275–305.
50. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. (2011) Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS ONE* 6(1):e16149.
51. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. (2015) Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 14(3):263–273.
52. Bartosik-Psujek. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Via Medica* 8(2):76–83.

53. M. Siger. (2006) Diagnostyka stwardnienia rozsianego metod¹ rezonansu magnetycznego. *Via Medica* 2(1):48–56.
54. L. Nancy. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie* 7(5):35–43.
55. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozsianego. Kryteria diagnostyczne. Dostęp: https://www.ptsr.org.pl/kryteria_diagnostyczne,338.asp.
56. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, i in. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69(2):292–302.
57. Rottlaender A, Kuerten S. (2015) Stepchild or Prodigy? Neuroprotection in Multiple Sclerosis (MS) Research. *Int J Mol Sci* 16(7):14850–14865.
58. (2017) Propozycja programu lekowego dla okrelizumabu w terapii pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.
59. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, i in. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17(2):162–173.
60. Krzysztof Selmaj. (2005) Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Via Medica*.
61. EMA. (2015) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
62. Multiple Sclerosis Trust. (2016) Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dostęp: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>.
63. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452.
64. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Dostęp: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
65. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. (2012) Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 11(5):467–476.
66. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. (2014) Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14:58.
67. Kurtzke Functional Systems Scores (FSS). Dostęp: https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-30-Functional_Systems_Kurtzke_Form.pdf.
68. Krupp LB. (2003) Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 17(4):225–234.
69. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeithofer J. (2004) Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol. Scand.* 110(1):6–13.
70. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. (2004) The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 56(2):157–170.
71. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 46(10):1121–1123.
72. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. (1995) A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 4(3):187–206.
73. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. (1997) Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 50(5):557–569.
74. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, Chang C, Lloyd S, Steward J, Stefoski D. (1996) Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47(1):129–139.
75. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. (1999) The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult. Scler.* 5(4):244–250.

76. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, i in. (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122 (Pt 5):871–882.
77. Runmarker B, Andersen O. (1993) Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116 (Pt 1):117–134.
78. Vukusic S, Confavreux C. (2003) Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 206(2):135–137.
79. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. (2006) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 129(Pt 3):584–594.
80. Bonek R, Maciejek Z. (2009) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9:116–125.
81. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1):133–146.
82. (2017) Stwardnienie rozsiane. Dostęp: <http://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-neurologiczne,stwardnienie-rozsiane---pierwsze-objawy--badania-i-rokowania,artykul,1696246.html>.
83. Mowry EM. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: wczesne czynniki prognostyczne. *Neurologia po Dyplomie* 7(3):17–25.
84. Renoux C. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: odległe czynniki prognostyczne. *Neurologia po Dyplomie* 7(3):26–35.
85. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343(20):1430–1438.
86. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. (2003) Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126(Pt 4):770–782.
87. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Grønning R, Midgard R, Nyland HI. (2001) Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult. Scler.* 7(1):59–65.
88. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. (1999) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 122 (Pt 4):625–639.
89. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. (2009) The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 73(23):1996–2002.
90. Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. (1999) Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch. Neurol.* 56(9):1138–1142.
91. Raghavan K, Healy BC, Carruthers RL, Chitnis T. (2015) Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult. Scler.* 21(2):180–188.
92. Maciejek W. Stwardnienie rozsiane- Objawy kliniczne i przebieg choroby *Stwardnienie rozsiane* Lublin 2013.
93. Cree B a. C, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines JL, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg JR, Hauser SL. (2004) Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 63(11):2039–2045.
94. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y, UBC Neurologists. (2009) Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 73(20):1616–1623.
95. Amato MP, Ponziani G. (2000) A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 21(4 Suppl 2):S831–838.
96. H. Bartosik-Psujek. (2009) Aktualne zasady terapii stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):126–131.
97. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
98. (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*1–25.
99. Maciejowski M. (2015) Anti-CD20 monoclonal antibody in multiple sclerosis therapy: The results of phase 3 clinical studies on relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Aktual. Neurol.* 15(3):150–154.
100. EMA. (2018) Ocrevus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf (5.2.2018).

101. Scott LJ, Figgitt DP. (2004) Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 18(6):379–396.
102. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P. (2004) Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis--what is known? *J. Neurol. Sci.* 223(1):25–27.
103. EMA. (2016) Novantrone. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Novantrone_30/WC500205489.pdf.
104. (2014) Azathioprine VIS. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf.
105. Wicha W, Zaborski J. (2005) Zastosowanie cytostatyków w stwardnieniu rozsianym - powrót do przeszłości? *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1:33–41.
106. (2014) Endoxan. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf.
107. (2013) Metotrexat. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf.
108. (2009) Litak (kladrybina). Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009121872356/anx_72356_pl.pdf.
109. Członkowska A. Corticosteroids for multiple sclerosis. *Postępy Nauk Medycznych*.
110. Wytyczne AAN 2018. Evidence-based practice guideline: Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/900>.
111. (2017) Wytyczne NICE: Disease-modifying therapies for multiple sclerosis.
112. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, Giovannoni G, Miller D, Rashid W, Schmierer K, Shehu A, Silber E, Young C, Zajicek J. (2015) Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 15(4):273–279.
113. (2015) Wytyczne HAS: ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE Sclérose en plaques. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf.
114. (2014) Wytyczne NHS: Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS). Dostęp: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/10/d04-p-b.pdf>.
115. (2014) Wytyczne DGN: DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Dostęp: http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/01/dgn-kknms_ms-ii_kap4-diagnostik_20140813.pdf.
116. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, Morgenthau D, Lapiere Y, Canadian Multiple Sclerosis Working Group. (2013) Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 40(3):307–323.
117. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, Andrés C de, Oreja-Guevara C, Rodríguez-Antigüedad A, Arbizu T, Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología. (2013) Consensus Statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases. *Neurologia* 28(6):375–378.
118. Giampaolo D, Bhigjee A, Retief C, Isaacs M, Britz M, Opperman D, Govender R, Rensburg M van, Multiple Sclerosis Society of South Africa. (2013) Guideline for the diagnosis and management of multiple sclerosis: a Southern African perspective. *S. Afr. Med. J.* 103(9 Suppl 3):670–691.
119. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: https://www.gov.pl/documents/292343/436711/za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia.pdf/69f3090b-5d7f-67df-292c-7d6843e424e0.
120. PBAC. (2017) Rekomendacja PBAC dotycząca finansowania ocrelizumabu u pacjentów z PPSM. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2017.pdf> (7.2.2018).
121. (2018) Rekomendacja CADTH dotycząca finansowania ocrelizumabu u pacjentów z PPSM. CADTH Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf (7.5.2018).
123. Waubant EL, Goodkin DE. (1996) Assessing Efficacy in Clinical Trials of Treatments for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 6(6):462–473.
124. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. (2008) Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 71(9):624–631.

125. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. (2014) Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials. Research article, Dostęp: <https://www.hindawi.com/journals/msi/2014/262350/> (27.10.2017).
126. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
127. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (30.10.2017).
128. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. Dostęp: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce	13
Tabela 2.	Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS	17
Tabela 3.	Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [52]	18
Tabela 4.	Rozszerzona Skala Nieśprawności (EDSS) [63]	21
Tabela 5.	Ocena systemów funkcjonalnych [63, 67]	22
Tabela 6.	Czynniki prognostyczne w MS [92]	28
Tabela 7.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS	33
Tabela 8.	Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia PPMS	34
Tabela 9.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii OKR w PPMS	37
Tabela 10.	Odsetki pacjentów stosujących różne leki w terapii PPMS – wyniki badania ankietowego [122] [poufne]	38
Tabela 11.	Dawkowanie preparatu Ocrevus [100]	40
Tabela 12.	Dawkowanie preparatu Ocrevus	41
Rysunek 1.	Przebieg choroby w zależności od postaci MS [6]	10
Rysunek 2.	Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby [8]	11
Rysunek 3.	Średni czas do osiągnięcia nieśprawności w zależności od postaci MS [91]	27