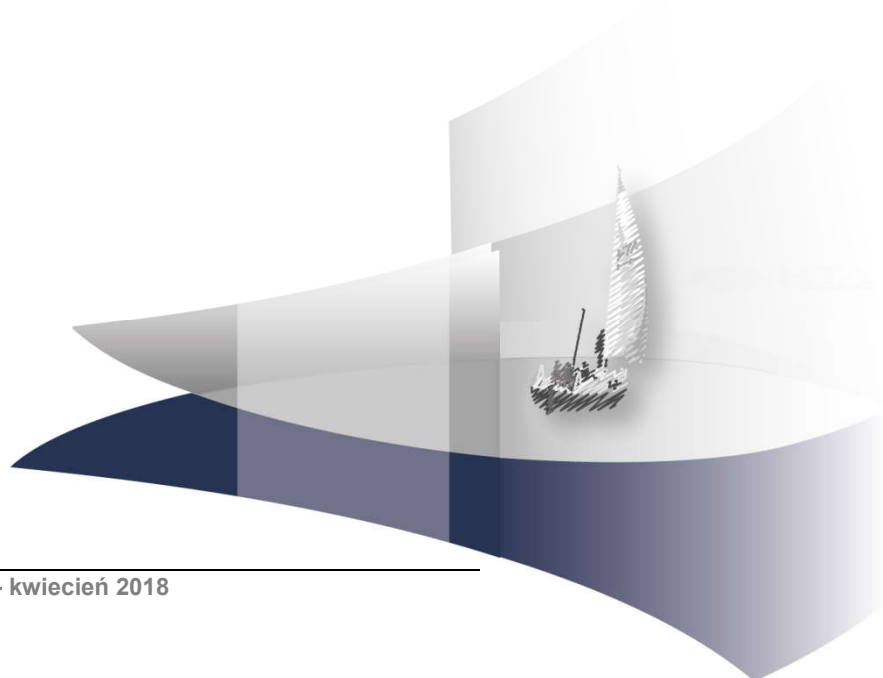


## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **OCREVUS W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ 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]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	9
1.2. Niezaspokojone potrzeby medyczne .....	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>11</b>
2.1. Definicja .....	11
2.2. Klasyfikacja .....	11
2.2.1. Klasyfikacja ze względu na postać choroby .....	11
2.2.2. Klasyfikacja ze względu na aktywność i progresję choroby .....	12
2.2.3. Wysoce aktywna RRMS.....	13
2.3. Epidemiologia.....	14
2.3.1. Epidemiologia MS na świecie .....	14
2.3.2. Epidemiologia MS w Polsce.....	15
2.4. Etiopatogeneza .....	16
2.4.1. Czynniki ryzyka .....	17
2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne .....	19
2.6. Obraz kliniczny.....	22
2.6.1. Ocena nasilenia objawów choroby.....	22
2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie .....	25
2.8. Leczenie .....	27
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH .....</b>	<b>33</b>
<b>4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....</b>	<b>37</b>
4.1. Okrelizumab (OCREVUS).....	37
4.2. Fingolimod (GILENYA).....	39
4.3. Alemtuzumab (LEMTRADA) .....	40
4.4. Teryflunomid (AUBAGIO).....	42
4.5. Interferon beta-1a (AVONEX, REBIF) .....	43
4.6. Interferon beta-1b (BETAFERON, EXTAVIA).....	45
4.7. Kladrybina (MAVENCLAD) .....	46
4.8. Peginterferon beta-1a (PLEGRIDY).....	47
4.9. Fumaran dimetylu (TECFIDERA) .....	48
4.10. Natalizumab (TYSABRI) .....	50

4.11. Octan glatirameru (COPAXONE).....	51
4.12. Mitoksantron (MITOXANTRON ACCORD, MITOXANTRON-EBEWE).....	52
<b>5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>55</b>
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce .....	55
5.2. Rekomendacje finansowe .....	57
Okrelizumab .....	58
Natalizumab.....	58
Fingolimod.....	58
<b>6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>60</b>
<b>7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....</b>	<b>61</b>
<b>8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>63</b>
8.1. Populacja docelowa .....	63
8.2. Interwencja.....	63
8.3. Komparatory.....	63
8.4. Punkty końcowe .....	64
8.5. Metodologia.....	66
8.5.1. Okres obserwacji.....	66
8.5.2. Podwójne zaślepienie .....	66
<b>9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....</b>	<b>68</b>
<b>10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>70</b>
10.1. Analiza kliniczna.....	70
10.2. Analiza ekonomiczna .....	70
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	71
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>72</b>
<b>12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>80</b>
A.1. Definicje podgrup HAD oraz kryteria zmiany terapii .....	80
A.2. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok .....	81

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologiczna ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów ( <i>Annualized Relapse Rate</i> )
<b>ATZ</b>	Alemtuzumab
<b>AZP</b>	Azatiopryna
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDP</b>	Utrwalona progresja niesprawności ( <i>Confirmed Disability Progression</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )
<b>CLD</b>	Kladrybina
<b>CSF</b>	Płyn mózgowo-rdzeniowy ( <i>Cerebral Spinal Fluid</i> )
<b>CPM</b>	Cyklofosfamid
<b>DGN</b>	Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne ( <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i> )
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>EBV</b>	Wirus Epsteina-Barra ( <i>Epstein-Barr Virus</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FIN</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>Gd+</b>	Gadolino zależne (np. zmiany)
<b>HAD</b>	Wysoce aktywna postać choroby ( <i>Highly Active Disease</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HLA</b>	Ludzkie antygeny leukocytarne zgodności tkankowej ( <i>Human Leukocyte Antigens</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFNB</b>	Interferon-beta
<b>IL</b>	Interleukina
<b>JCV</b>	Wirus Johna Cunninghama ( <i>John Cunningham virus</i> )
<b>MENACTRIMS</b>	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> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )

<b>MSIF</b>	Międzynarodowa Federacja Stwardnienia Rozsianego ( <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> )
<b>MSFC</b>	Złożona skala sprawności ( <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>MTO</b>	Mitoksantron
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>Peg-IFNB-1a</b>	Pegylowany interferon
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )

<b>RES</b>	Ciężka, szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego ( <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious adverse event</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>TERI</b>	Teryflunomid
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy nowotworu ( <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>UF</b>	Układ funkcjonalny
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VEP</b>	Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych ( <i>Visual Evoked Potential</i> )
<b>SPMS</b>	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 rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF) lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:

- wystąpienie 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

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. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego okrelizumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania okrelizumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać okrelizumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie okrelizumabu ze środków publicznych.

## 1.2. Niezaspokojone potrzeby medyczne

U pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS obserwuje się występowanie rzutów choroby, trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Po zakończeniu rzutu objawy choroby ustępują - z czasem jednak stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ każdy rzut pozostawia po sobie deficyt neurologiczny. W związku z tym ważne jest jak najszybsze wdrożenie zindywidualizowanego, skutecznego leczenia.

Pomimo, iż w ostatnich latach pojawiły się nowe terapie ukierunkowane na leczenie RRSM, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w obszarze skuteczności, dawkowania oraz bezpieczeństwa leczenia. Potrzeba ta jest szczególnie dostrzegalna w populacji pacjentów z wysoką aktywnością RRMS, u których leczenie pierwszej linii nie przyniosło spodziewanych efektów. W takich przypadkach zachodzi potrzeba zmiany terapii na bardziej obciążające, które wiążą się z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, niejednokrotnie o ciężkim charakterze.

Obecnie, pacjenci w tej populacji mają dostęp do dwóch opcji terapeutycznych- terapii fingolimodem lub natalizumabem. Natalizumab, jako lek o wysokim ryzyku zdarzeń niepożądanych (m.in. postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii), zarezerwowany jest dla najcięższych przypadków MS, w związku z czym zakwalifikowanie się do tej terapii wymaga spełnienia restrykcyjnych kryteriów.

Z kolei terapia fingolimodem wiąże się z przyjmowaniem leku 1 raz na dobę, co w porównaniu z przyjmowaniem okrelizumabu raz na 6 miesięcy, może być uciążliwe dla pacjentów i wpływać na ich *compliance*.

Istnieje zatem dostrzegalna potrzeba aby rozszerzyć możliwości terapeutyczne w populacji RRMS o ciężkim przebiegu. Okrelizumab jako terapia skuteczna oraz bezpieczna, o przyjaznym dla pacjenta schemacie dawkowania, pozwoliłaby zwiększyć komfort oraz poprawić *compliance* pacjentów, ograniczając przy tym ryzyko zdarzeń niepożądanych.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

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

Rzutowo-remisyjna postać MS (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS) jest najczęściej występującą odmianą schorzenia, diagnozowaną u około 80–90% chorych. Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych (rzutów), po których następują okresy wyciszenia choroby. [1, 2]

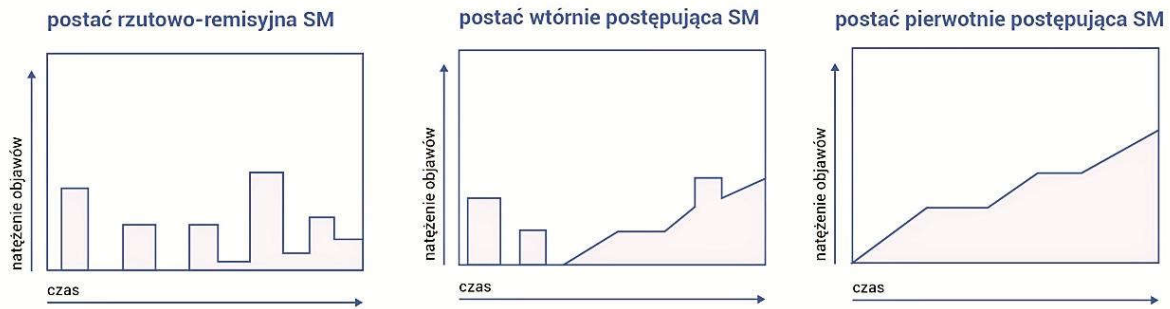
### 2.2. Klasyfikacja

#### 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 rzutowo-remisyjna (RRMS)** występuje najczęściej (u 80–90% pacjentów jako pierwsza postać choroby) i cechuje się 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. [1, 2]
- **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. [3]
- **Postać pierwotnie postępująca (PPMS)** cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji, obserwuje się natomiast powolną akumulację niesprawności. Dotyczy około 10% chorych cierpiących na MS. [3]

**Rysunek 1.**  
**Przebieg choroby w zależności od postaci MS [4]**



Dodatkowo wyróżnia się stan zwany klinicznie izolowanym zespołem (CIS), 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. [3]

## 2.2.2. Klasyfikacja ze względu na aktywność i progresję choroby

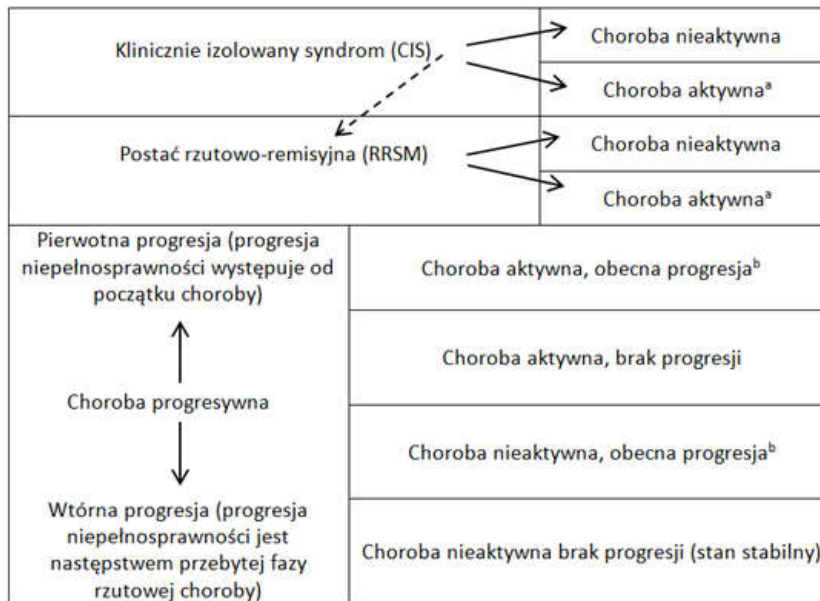
W przebiegu MS można sklasyfikować chorobę w zależności od jej stanu aktywności:

- **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. Postać aktywna, oprócz objawów klinicznych, wymaga potwierdzenia za pomocą technik rezonansu magnetycznego (MRI) – wyznacznikiem jest pojawienie się nowych zmian Gd+ w sekwencji T1 lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2. [5]
- **Postać nieaktywna MS** występuje, gdy powyższe kryteria nie są spełnione.

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

- **Postać postępująca** charakteryzuje się udokumentowanym stałym wzrostem dysfunkcji neurologicznych i niesprawności, bez występowania widocznych okresów poprawy (przy czym mogą pojawiać się okresy stabilizacji choroby). Kryteria potwierdzenia postaci postępującej za 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. [5]
- 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 [5]**



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

### 2.2.3. Wysoce aktywna RRMS

W obrębie RRMS wyróżnia się dodatkowo inne subpopulacje chorych ze względu na takie czynniki jak:

- historia wcześniejszego leczenia,
- stopień aktywności choroby,
- tempo rozwoju choroby.

W ramach wytycznych, badań klinicznych, a także na potrzeby refundacji często wyróżnia się subpopulację obejmującą pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo stosowania wcześniejszej terapii (HAD). Ma to na celu umożliwienie lepszego doboru odpowiedniej terapii do konkretnej grupy pacjentów. Najczęściej populację HAD definiuje się jako pacjentów z RRMS, u których pomimo leczenia terapią pierwszego rzutu w ciągu ostatniego roku choroba jest aktywna, tj:

- doszło do  $\geq 1$  rzutu w ciągu ostatniego roku,
- w ciągu ostatniego roku pojawiła się ponad 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu Gd lub ponad 2 T2-zależne zmiany w obrazie MRI [6]

Należy jednak podkreślić, iż definicja HAD jest często dostosowywana na potrzeby lokalnych praktyk refundacyjnych, uwzględniających poza aspektami klinicznymi również inne argumenty, dlatego też szczegółowe kryteria opisujące tę szczególną grupę pacjentów wykazują różnice w poszczególnych regionach.

## 2.3. Epidemiologia

### 2.3.1. Epidemiologia MS na świecie

Szacuje się, że na całym świecie na MS choruje około 2,3 miliona osób, co wskazuje na chorobowość na poziomie 33/100 tys. osób. Schorzenie to występuje we wszystkich rejonach kuli ziemskiej, przy czym chorobowość różni się znacząco pomiędzy regionami i przyjmuje najwyższe wartości w Ameryce Płn. (104/100 tys.) oraz w Europie (108/100 tys.), a najniższe w rejonie Afryki Subsaharyjskiej i Wschodniej Azji (odpowiednio 2,1 i 2,2 na 100 tys.). Wskaźniki chorobowości wykazują wysokie zróżnicowanie także w obrębie poszczególnych regionów. Przykładowo w Europie współczynnik chorobowości oscyluje w szerokim zakresie od 22/100 tys. (Albania) do 189/100 tys. (Szwecja). [8] Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania MS wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej. [9]

Jak w przypadku większości chorób autoimmunologicznych, MS częściej diagnozowane jest u kobiet. Szacuje się, że wśród płci żeńskiej szansa na zachorowanie jest około dwukrotnie wyższa niż u mężczyzn. [10]

MS jest zwykle diagnozowane w okresie wczesnej dorosłości – średni wiek pacjenta w momencie diagnozy to 30 lat. [8] Zdarzają się również przypadki zachorowań u pacjentów poniżej 18. roku życia, ale stanowią one niewielki procent wszystkich diagnoz (około 3%) [11]

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 SPMS. Postać PPMS jest diagnozowana u 10% pacjentów z MS, a pozostałe 5% przypisano do typu postępująco-nawracającego, który jednak wg aktualnej klasyfikacji MS (2014r.) nie jest już wyróżniany i obecnie

zalicza się go do populacji PPMS. [5] Rozkład typów MS jest porównywalny we wszystkich regionach świata. [8, 12]

### 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 około 50 tys. [8] 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. [13] Powyższe wartości zgodne są z szacunkową populacją chorych na MS wskazaną przez AOTMiT 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). [14] Z kolei liczba nowych zachorowań waha się w granicach od 1300 do 2100 pacjentów rocznie. [15]

Obecnie w Polsce prowadzony jest jeden systematyczny rejestr pacjentów – REJMS. Jednakże do roku 2013 obejmował on tylko wybrane placówki zajmujące się leczeniem MS z obszaru województwa świętokrzyskiego, dlatego liczba pacjentów zgłoszona do rejestru w znacznym stopniu odbiega od rzeczywistych wartości (do końca 2015 r. zarejestrowanych było 6850 pacjentów). [16]

**Tabela 1.**  
Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce

Źródło	Rok	Chorobowość
REJMS (dane dla woj. Świętokrzyskiego) [16]	2013	109,1/100 tys.
MSIF [8]	2013	156/100 tys. <sup>a</sup>
MS Barometr [17]	2015	130/100 tys. <sup>a</sup>
Brola 2017 [18]	2015	121,3/100 tys.
NFZ [13]	2016	113/100 tys. <sup>a</sup>

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 w granicach od 37 do 91/100 tys. [15] Jednakże były to głównie badania lokalne, przeprowadzane w konkretnych miastach czy województwach, które obejmowały niewielką część populacji Polski. Dodatkowo znaczna część tych danych pochodziła z okresu, gdy w Polsce diagnoza MS oparta była na przesłankach klinicznych bez wykorzystania obrazowania MRI.

Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. liczby osób chorujących na RRMS w Polsce. W publikacji Brola 2017 [19] rozpowszechnienie tego podtypu wśród wszystkich pacjentów chorych na MS w Polsce oszacowano na 66,2%, co oznacza, że liczba pacjentów z RRMS w Polsce może wahać się w zakresie od 28 do 40 tys. W analizie wpływu na budżet liczebność populacji z RRMS na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych oszacowano na około 35 tys. Z kolei w opinii Konsultanta Krajowego

w dziedzinie neurologii w Polsce co roku liczba nowych zachorowań na RRMS wynosi około 1558 osób, co przekłada się na wskaźnik zapadalności 4,1/100 tys.<sup>1</sup> [20]

Trudna do oszacowania jest liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości tej populacji w Polsce. Przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet oszacowania wskazują, iż w Polsce w roku 2017 do terapii II linii kwalifikowało się 294 pacjentów, a wartość ta może wzrosnąć do 316 pacjentoterapii w 2020 roku.

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 [21].

## 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 i polega na uszkodzeniu otoczki mielinowej aksonów, co wiąże się z obecnością ogniskowego nacieczenia zapalnego, czyli tak zwanej plaki demielinizacyjnej. Zmiany patologiczne nasilone są głównie w istocie białej okołokomórkowej, w pniu mózgu, mózdzku, w rdzeniu oraz w nerwie wzrokowym. [22]

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]

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

Według aktualnej koncepcji patogenezy MS, choroba obejmuje zarówno wrodzone jak i adaptacyjne immunologiczne mechanizmy zapalne. Początkowo rozwój MS związany jest z odpowiedzią adaptacyjnego układu odpornościowego, zaaranżowaną przez limfocyty T migrujące do OUN. Następnie komórki te pobudzają wrodzony układ immunologiczny, aktywując mikroglej, makrofagi

<sup>1</sup> W cytowanym dokumencie zapis może sugerować, że szacowana liczba odnosi się do populacji po niepowodzeniu I linii leczenia, jednak biorąc pod uwagę przedstawioną wartość uznano, iż dotyczy ona populacji RRMS ogółem.



i astrocyty, co prowadzi w efekcie do zniszczenia oligodendrocytów. W miarę postępu choroby, do mózgu w dużej ilości migrują również komórki B, powodując dalsze uszkodzenia struktur OUN.

Nowe dowody sugerują, iż limfocyty B mogą działać jako prekursor komórek plazmatycznych wydzielających przeciwciała przeciw białkom mieliny, a ponadto mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T, a także produkować prozapalne cytokiny aktywujące komórki T. Wykazano również, że komórki B biorą udział w tworzeniu struktur foliularnych w połączeniu z aktywacją mikrogleju i są odpowiedzialne za uszkodzenia aksonalne w okolicach korowych. [23–27]

### 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. [25, 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. [10]

## Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MS obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, palenie tytoniu oraz poziom witaminy D w organizmie. [41, 42]

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, 43] Ten ostatni wydaje się mieć największe znaczenie w zachorowalności na MS. [41, 44] 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. [45] 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. [46–48]

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). [44, 49, 50]

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, 44]

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

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

## 2.5. Rozpoznanie i kryteria diagnostyczne

Aktualnie nie istnieje żaden test diagnostyczny, który 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, MRI i wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP),
- ocena przebiegu choroby,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). [51]

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 włącznie. Z kolei na obrazach T2-zależnych woda jest jasna, a tłuszcz ciemny, co pozwala na obserwację procesów patologicznych z obrzękiem jako jasnych ognisk. Dzięki obrazowi T2 można rozpoznać ogniska typowe dla demielinizacji (zajęcie ciała modzelowatego czy zmiany okołokomorowe równoległe do przeszywających naczyń żylnych). Obecność takich zmian z dużą czułością i swoistością charakteryzuje MS. [51–53]

Do badań dodatkowych, wykonywanych tylko w niektórych przypadkach, należą badania: VEP – polegające na ocenie przewodzenia sygnału w nerwach wzrokowych, oraz CSF – polegające na pobraniu płynu mózgowo-rdzeniowego i wykonaniu specyficznych oznaczeń biochemicznych. W ostatnich latach obowiązywały kryteria McDonalda opracowane w 2010 roku, zgodnie z którymi badanie CSF zalecane było jedynie w procesie diagnostycznym PPMS. Obecnie, wg aktualnych kryteriów McDonalda z 2017 roku wykrycie prążków oligoklonalnych w CSF może stanowić jedno z kryteriów potwierdzenia choroby RRMS. [51, 54–56]

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). [51]

**Tabela 3.**  
**Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [51]**

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

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

### Kryteria rozpoznania MS

Obecnie w rozpoznaniu MS (zarówno RRMS i PPMS) stosowane są kryteria diagnostyczne McDonalda, które ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki MS. [57] Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane. Aktualnie obowiązuje wersja kryteriów z 2017 roku (Tabela 4), jednakże w Polsce do

kwalfikacji pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego służą jeszcze kryteria z 2010 roku (przedstawione w aneksie 0). [6, 51]

Diagnoza MS opiera się o koncepcję zmian demielinizacyjnych w substancji białej, oddzielonych od siebie w czasie i przestrzeni. Z tego względu podstawowe znaczenie w rozpoznaniu MS ma wykazanie dwóch elementów tj. wielogniskowości procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczesowe występowanie (rozsianie w czasie). [5, 10] Zasada ta stanowi podstawę obowiązujących kryteriów McDonald, w rozumieniu których:

- wielogniskowość oznacza, że występuje przynajmniej jedna zmiana w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (okołokomorowo, korowo/przykorowo, nadnamiotowo lub w rdzeniu kręgowym)
- 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. Istnieje też inne kryterium potwierdzenia wieloczesowości określane jako równoczesne występowanie zmian wzmacniających się i zmian niewzmacniających się po Gd, niezależnie od czasu wykonania badania. [56]

Zmodyfikowane kryteria McDonald pozwalają rozróżnić cztery sytuacje kliniczne upoważniające do diagnozy RRMS. [58]

**Tabela 4**  
**Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów McDonald [56]**

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

Aktualnie nie istnieją żadne jednoznaczne kryteria pozwalające określić moment konwersji RRMS w postać SPMS, ponieważ przejście to następuje stopniowo. SPMS jest diagnozowana retrospektywnie w oparciu o historię stopniowego pogarszania się stanu neurologicznego po pierwszym rzucie choroby. [5]

## 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 wewnątrzpruniowych włókien nerwu twarzowego), 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. [22]

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. [22]

### 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. [59]

Do najczęściej stosowanych skal oceny stopnia niesprawności i postępu objawów w MS zalicza się Rozszerzoną Skalę Niesprawności, nazywaną także skalą Kurtzke'go (EDSS). Skala ta jest szeroko stosowana zarówno w badaniach klinicznych jak i w praktyce. Niesprawność jest oceniana na podstawie testów neurologicznych, zdolności do przejścia określonego dystansu (samodzielnie lub z pomocą) oraz poziomu samoopieki pacjenta. Ocena obejmuje 8 podskal, które opisują sprawność układów funkcjonalnych: piramidального, mózdkowego, pnia mózgu, czuciowego, wzrokowego, umysłowego oraz jelit i pęcherza moczowego, a także dodatkowe zmiany neurologiczne związanych z MS. Funkcjonowanie każdego z układów jest oceniane w skali od 0 (brak zaburzeń) do 5 lub 6 (ciężkie upośledzenie). Punkty otrzymane w zakresie tych podskal są przeliczane na końcową wartość będącą wynikiem EDSS. Wynik końcowy stanowi liczbę od 0 do 10 punktów, z dokładnością do 0,5 punktu, przy czym wartość ta wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania nieprawności. 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 5). [60–62]

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. [63, 64]

**Tabela 5.**  
**Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS) [61]**

Liczba punktów	Opis
1.0	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w jednym z układów funkcjonalnych (UF) (1 pkt w jednym z UF)
1.5	Brak upośledzenia, minimalne objawy neurologiczne w więcej niż jednym z UF (1 pkt. w > 1 UF)
2.0	Niewielkie upośledzenie jednego UF (2 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
2.5	Łagodne upośledzenie jednego UF lub niewielkie upośledzenie dwóch UF (2 pkt w 2 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt)
3.0	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt) lub łagodne upośledzenie trzech lub czterech UF (2 pkt w 3 lub 4 UF, pozostałe 0 lub 1). Chory porusza się samodzielnie
3.5	Umiarkowane upośledzenie jednego UF (3 pkt) oraz upośledzenie ki ku innym UF w stopniu wyższym niż niewie ki (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

Liczba punktów	Opis
4.5	Istotne upośledzenie, aktywność przez większą część dnia, zdolność do przepracowania pełnego dnia pracy mogą występować ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności lub potrzeba niewielkiej pomocy (zazwyczaj 4 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 300 m
5.0	Znaczące upośledzenie powoduje ograniczenie wykonywania codziennych czynności i możliwości przepracowania pełnego dnia pracy bez szczególnych udogodnień (zazwyczaj 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 200 m.
5.5	Znaczące upośledzenie wykluczające całodzienną aktywność (zazwyczaj ocena równoważna z 5 pkt w 1 UF, pozostałe 0 lub 1 pkt lub kombinacja niższych punktów przewyższająca kryteria dla stopnia 4,0). Chory potrafi przejść samodzielnie i bez odpoczynku dystans 100 m.
6.0	Chory wymaga asysty (laski, kuli itd.) do przejścia dystansu 100 m bez lub z odpoczynkiem. (>3 pkt w >2 UF).
6.5	Chory wymaga obustronnej asysty (dwie laski, kule itd.) do przejścia dystansu 20 m bez odpoczynku. (>3 pkt w >2 UF).
7.0	Brak zdolności do przejścia dystansu dłuższego niż 5 m, nawet przy użyciu pomocy ortopedycznych, poruszanie się ograniczone jedynie do korzystania z wózka inwalidzkiego. Chory zdolny do samodzielnego korzystania z wózka (>4 pkt w >1 UF, bardzo rzadko 5 pkt w piramidowym UF). Pozostaje na wózku min. 12 h/dobę.
7.5	Niezdolność do wykonania więcej niż ki ku 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 postępuje się kończynami górnymi (> 4 pkt w >1 UF).
8.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku przez większą część dnia. Możliwość częściowego posługiwania się kończynami górnymi, zachowanie niektórych funkcji samoopieki (> 4 pkt w >1 UF).
9.0	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Zachowana umiejętność komunikowania się i jedzenia (> 4 pkt w >1 UF).
9.5	Funkcjonowanie chorego zasadniczo ograniczone do przebywania w łóżku. Brak umiejętności skutecznego komunikowania się i jedzenia/połykania (> 4 pkt w prawie wszystkich FU).
10.0	Zgon spowodowany MS

Poza EDSS, ważnym narzędziem w ocenie funkcjonowania pacjentów z MS jest Złożona Skala Sprawności (MSFC). Składa się ona z trzech odrębnych testów, w których ocenie podlegają: poruszanie się, sprawność manualna i funkcje poznawcze. W pierwszym z nich (Timed 25-Foot Walk) dokonuje się pomiaru czasu potrzebnego choremu do przejścia dystansu 25 stóp (7,6 metra). Sprawność manualna badania jest w teście 9-Hole Peg Test (9HPT), podczas którego pacjent proszony jest o umieszczenie 9 patyczków w otworach i wyciągnięcie ich w jak najkrótszym czasie. Ostatni test (Paced Auditory Serial Addition Test; PASAT) pozwala na oszacowanie upośledzenia w sferze poznawczej i polega na ocenie umiejętności chorego w zakresie przeprowadzania w pamięci obliczeń matematycznych. [65]

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. [66–72]

### **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 pogorszenie niesprawności, oznaczającej wzrost o 1 pkt na skali EDSS (lub o 0,5 pkt w przypadku pacjentów z początkową punktacją  $\geq 5,5$ ) w dwóch następujących po sobie pomiarach, odległych od siebie zwykle o 3 lub 6 miesięcy (CPD12 i CPR24). W 2015 r. Europejska Agencja Leków zasugerowała, że ocena progresji niesprawności przeprowadzana po upływie 6 miesięcy jest bardziej miarodajna, niż ta po 3 miesiącach. [59]

Innym parametrem stosowanym szeroko w badaniach klinicznych jest roczny wskaźnik rzutów (ang. Annualized Relapse Rate – ARR). Służy on do oceny ilości rzutów, które pojawiły się w ciągu 1 roku trwania badania. Dodatkowo, niektóre badania kliniczne jako punkt końcowy raportują też zmianę punktową w skali EDSS (aczkolwiek takie podejście nie jest zalecane przez EMA [59]) lub czas, który upłynął do uzyskania konkretnego stopnia w skali EDSS.

Ważnym narzędziem do pomiaru wyników leczenia MS jest złożony punkt końcowy mający na celu wykazanie braku oznak aktywności choroby (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA). Istotną cechą tego parametru jest jego wieloaspektowość – do oceny brany jest pod uwagę zarówno wynik na skali EDSS jak i częstotliwość rzutów oraz zmiany widoczne w obrazie MRI. NEDA zyskuje coraz większą popularność jako punkt końcowy w badaniach klinicznych, z uwagi na jej wysoką wartość predykcyjną dla progresji niesprawności (wynoszącą 78% po 7 latach). Wykazano również iż wartość predykcyjna parametru NEDA jest wyższa niż poszczególne wartości predykcyjne każdego z komponentów. [65]

## **2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie**

### **Przebieg naturalny RRMS**

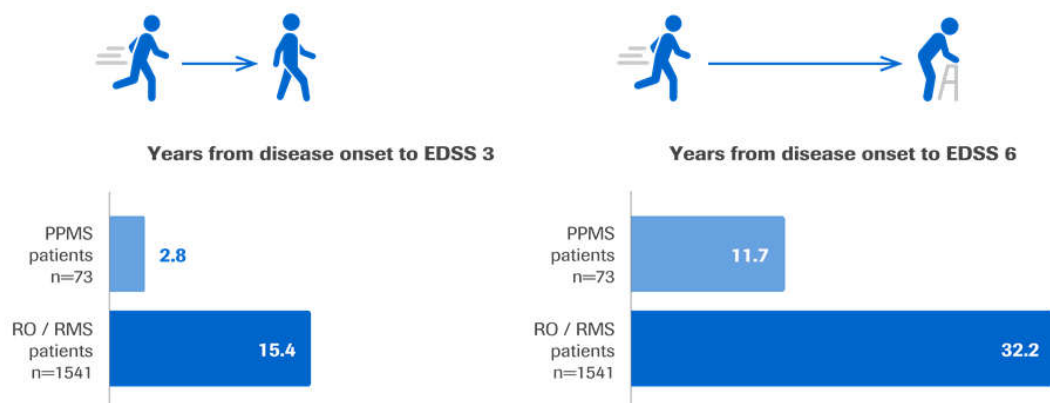
Przebieg choroby u pacjentów ze zdiagnozowanym RRMS jest zróżnicowany. Obserwuje się występowanie rzutów choroby, zarówno łagodnych jak i ostrych, trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Średnia częstość występowania rzutów to 1-2 w ciągu roku. Z reguły w początkowej fazie

choroby remisja związana jest całkowitym ustąpieniem objawów. Z czasem jednak stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ rzuty pozostawiają po sobie deficyt neurologiczny. Wykazano, że przebyty rzut choroby wiąże się ze wzrostem niewydolności w skali EDSS o  $> 0,5$  punktu średnio u 42% pacjentów z RRMS i o  $\geq 1$  punkt średnio u 28% chorych na RRMS [73]

U większości pacjentów, u których zdiagnozowano RRMS prędzej czy później następuje progresja do postaci SPMS. Ocenia się, że u 40–50% chorych z RRMS progresja do SPMS następuje po 10 latach, a u 65–80% – po 20–25 latach. W tej postaci obserwuje się powolne i przewlekłe narastanie ubytków neurologicznych. U niektórych chorych nadal mogą występować rzuty z częściowym powrotem do zdrowia w okresie remisji. Natomiast w większości przypadków remisja jest niekompletna i powoduje akumulację niewydolności ruchowej. [74–77] Czas progresji do 6 punktów w skali EDSS wynosi średnio 4,5–5 lat od momentu pojawienia się SPMS.[78]

Średni czas do osiągnięcia niesprawności o nasileniu 3 i 6 pkt w skali EDSS w zależności od postaci MS przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [79]



### 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).
- **Ilość 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. [80–85]

Tabela 6.  
Czynniki prognostyczne w MS [80]

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 RRMS lub też całkowicie zatrzymała postęp choroby. Dostępne leczenie stosowane w RRMS obejmuje:

- leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMT);
- leczenie rzutów choroby;
- leczenie objawowe likwidujące lub redukujące objawy towarzyszące chorobie. [86]

## **Leczenie modyfikujące przebieg choroby**

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

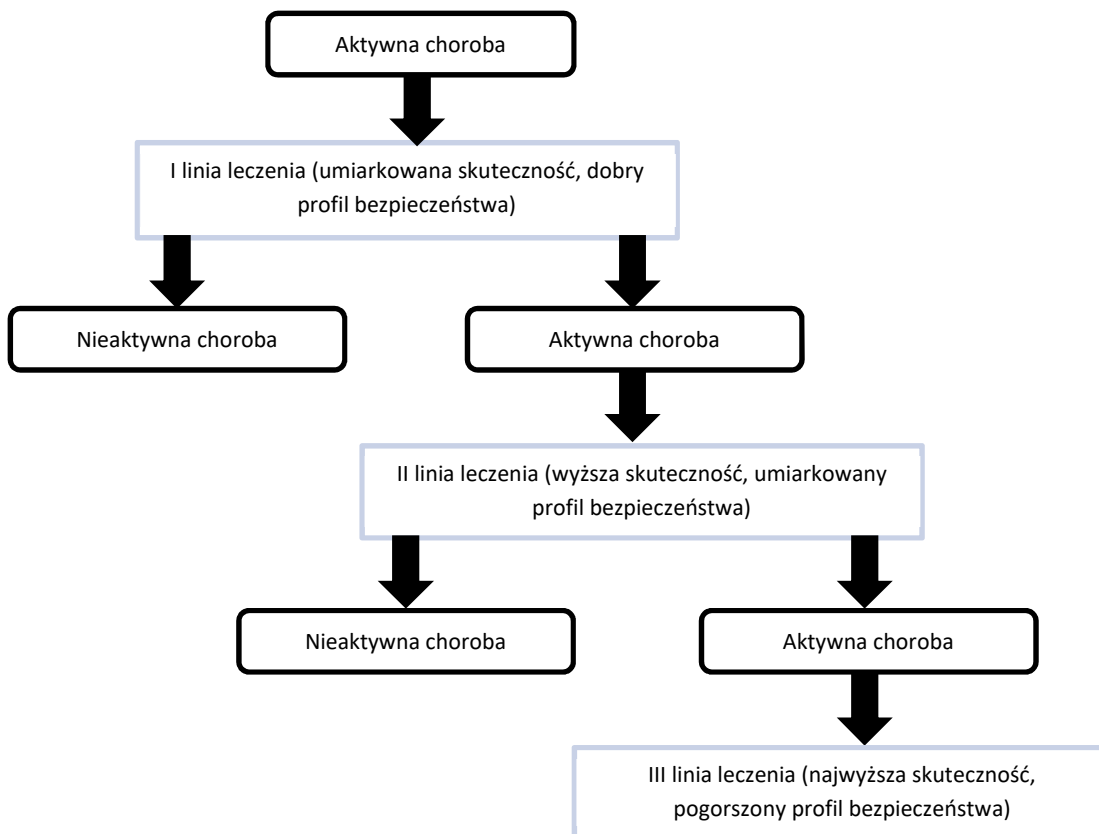
### ***Strategia leczenia***

Obecnie w leczeniu RRMS za pomocą DMT przyjęto tzw. strategię eskalacji tj. stosowanie w kolejnych liniach leczenia leków o coraz silniejszym profilu aktywności, ale mniej akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Podejście to polega na hierarchicznym stosowaniu terapii w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie: począwszy od leków umiarkowanie skutecznych, charakteryzujących się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa (I linia leczenia) do leków najbardziej skutecznych, ale posiadających jednocześnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ostatnie linie leczenia). Zmiana terapii na kolejną linię następuje w przypadku utrzymującej się aktywności i progresji choroby pomimo stosowanego leczenia.

Zaletą takiego podejścia jest to, że tylko pacjenci z bardzo aktywną chorobą są narażeni na działanie leków o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa. Z drugiej jednak strony leczeni w ten sposób pacjenci w trakcie stosowania początkowych linii terapii, mogą doświadczać progresji niesprawności, której nie można już cofnąć, co uznaje się za wadę tej strategii. [87]

Zasadę stosowania strategii eskalacji przedstawiono poniżej. (Rysunek 5).

**Rysunek 5**  
**Schemat strategii stosowania leków DMT w RRMS [87]**



Inną, bardziej agresywną strategią w terapii RRMS jest leczenie indukcyjne, które polega na zastosowaniu już w I linii DMT substancji charakteryzujących się wysokim profilem aktywności. Podejście to zarezerwowane jest jednak wyłącznie dla pacjentów wykazujących w momencie rozpoczęcia terapii ciężką, agresywną postać choroby (RES). [87, 88]

Należy podkreślić, że obecnie przyjęta strategia leczenia pacjentów z RRMS wiąże się ze sporymi ograniczeniami, wynikającymi z braku dostępności terapii, która charakteryzowałaby się jednocześnie wysoką skutecznością kliniczną jak i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto przyjęty algorytm leczenia nie zaspokaja potrzeb pacjentów związanych z wyeliminowaniem aktywności choroby. Badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej (w 2-letnim okresie obserwacji) wykazało, że 82% pacjentów z RRMS doświadczyło aktywności choroby, pomimo leczenia zgodnego z obowiązującym algorytmem [89].

### **Leki modyfikujące przebieg choroby**

W ramach DMT wykorzystuje się leki immunomodulujące oraz immunosupresyjne. W badaniach wykazano, iż leki te redukują częstość rzutów choroby, hamując tym samym postęp deficytu neurologicznego. [90] Poniżej opisano najczęściej używane leki, zaliczające się do tej grupy.

- **Interferon beta (IFNB)** to naturalna cytokina obecna w organizmie człowieka. Jej mechanizm działania jest złożony i polega na hamowaniu pierwotnej immunizacji limfocytów T na obwodzie i wtórnej w OUN, zmniejszaniu ich aktywności i proliferacji oraz wpływaniu na poszczególne

subpopulacje limfocytów T. Ponadto IFNB zmniejsza syntezę czynników, które najbardziej wpływają na proces demielinizacji tj. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , NO oraz metaloproteinaz. Korzystny wpływ stosowania preparatów IFN w terapii MS ma odzwierciedlenie w redukcji częstości rzutów (29-34% w porównaniu z okresem przed leczeniem), zwiększeniu liczby pacjentów bez rzutów (31-38% w stosunku do PLC) oraz wydłużeniu okresu do kolejnego rzutu. IFNB należą do leków charakteryzujących się niskim ryzykiem wystąpienia AE ze strony większości układów, ale znaczna część pacjentów doświadcza objawów grypopodobnych, stanów zapalnych i reakcji w miejscu podania oraz występowania dreszczy lub gorączki. [86, 91]

- **Octan glatirameru** to kopolimer syntetycznych polipeptydów, który konkurując z białkiem zasadowym mieliny (prawdopodobny autoantygen MS) wpływa na procesy immunoregulacyjne w MS. Poprzez wiązanie cząsteczek zgodności tkankowej, hamowanie aktywacji limfocytów Th1 oraz indukcję limfocytów Th2, związek ten redukuje produkcję cytokin prozapalnych. W badaniach prowadzonych z użyciem octanu glatirameru wykazano redukcję wskaźnika rzutów o około 22%, zwiększenie liczby pacjentów bez rzutów choroby oraz spowolnienie niepełnosprawności ruchowej. [86]
- **Fumaran dimetylu** jest związkiem organicznym, którego terapeutyczny mechanizm działania w MS nie został w pełni poznany. W badaniach przedklinicznych wykazano, iż lek aktywuje ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2 oraz nasila ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej. Dodatkowo w badaniach klinicznych stwierdzono inhibitory wpływ fumaranu dimetylu na produkcję cytokin prozapalnych oraz stymulujące działanie na syntezę komórek przeciwzapalnych. Preparat ten redukuje ilość rzutów choroby oraz wpływa na radiologiczny obraz MS. [92, 93]
- **Teryflunomid** to związek organiczny o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy hamuje aktywność enzymu mitochondrialnego (dehydrogenazy dihydroorotanowej), zmniejszając w rezultacie proliferację podzielonych komórek. Mechanizm działania leku w MS nie jest w pełni poznany, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów. Teryflunomid redukuje częstość rzutów o 31-36% oraz obniża ryzyko postępu niewydolności ruchowej o 30% w skali roku. [58, 94]
- **Natalizumab** jest rekombinowanym przeciwciałem przeciwko integrynie  $\alpha 4$ , którego działanie polega na hamowaniu przechodzenia limfocytów T przez barierę krew-mózg. Natalizumab zmniejsza liczbę rzutów o 68% w porównaniu z placebo, a ponadto wpływa korzystnie na aktywność radiologiczną MS oraz hamuje postęp niesprawności. [86, 93]
- **Fingolimod** to związek organiczny, będący czynnościowym antagonistą receptorów fosforanu sfingozyny. Działanie leku polega na hamowaniu migracji limfocytów T z węzłów chłonnych do OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że fingolimod zmniejsza wskaźnik rzutów choroby o 52% w porównaniu z IFNB 1A. [58, 93, 95]
- **Alemtuzumab** to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z antygenem CD52, występującym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T oraz B. Po związaniu z limfocytami lek ten powoduje cytolizę komórkową zależną od przeciwciał oraz lizę zależną od układu dopełniacza. Mechanizm działania alemtuzumabu w MS nie został w pełni wyjaśniony, aczkolwiek

sugeruje się, że zmniejszenie ryzyka rzutu choroby i opóźnienie jej progresji może wynikać z redukcji liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu. [96]

- **Okrelizumab** to nowy lek stanowiący humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wybiórczo nakierowane jest na limfocyty B posiadające antygen CD20. Limfocyty B z obecnym antygenem CD20 mają kluczowy udział w niszczeniu osłonki mielinowej i aksonów, co stanowi przyczynę niepełnosprawności chorych na MS. Mechanizm działania okrelizumabu w leczeniu MS nie jest do końca znany, jednak uważa się, że wiąże się on z powierzchniowym białkiem CD20 limfocytów B, co powoduje eliminację tych limfocytów poprzez mechanizm cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i łańcuch zależną od układu dopełniacza.[97] W badaniach klinicznych wykazano, że terapia okrelizumabem wiąże się z redukcją częstości rzutów MS o 47% w skali roku oraz z obniżeniem ryzyka progresji niesprawności, a także ze zmniejszeniem liczby nowych zmian demielinizacyjnych i ilości obszarów przewlekłego uszkodzenia mózgu widocznych w obrazie MRI. [98]

W terapii MS wykorzystywane są również leki immunosupresyjne, które oddziałują mniej selektywnie w porównaniu do leków immunomodulujących, a ich ograniczeniem jest znacznie gorszy profil bezpieczeństwa. Spośród nich najczęściej stosowanym w leczeniu MS jest mitoksantron, będący antybiotykiem antracyklinowym i posiadający właściwości cytotoksyczne. Stosuje się go głównie w ciężkiej, gwałtownej postaci RRMS oraz w SPMS. Do innych leków immunosupresyjnych należy m.in. azatiopryna, cyklofosfamid, kladrybina oraz metotreksat, które nie są zarejestrowane w leczeniu MS, a ich stosowanie w tym wskazaniu jest sporadyczne i odbywa się na zasadzie „*off-label*”. [86, 99]

### **Leczenie rzutów choroby**

W leczeniu rzutów MS podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy, których mechanizm działania oparty jest na hamowaniu procesu zapalnego poprzez redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, zmniejszenie wewnątrzplądowej syntezy IgG oraz stabilizację przepuszczalności bariery krew-mózg. Powszechnie przyjętym sposobem leczenia ostrego rzutu MS jest dożylnie stosowanie metyloprednizolonu, a w przypadku łagodniejszych rzutów podawane są doustnie prednizon lub metyloprednizolon. [58, 86]

### **Leczenie objawowe**

Leczenie objawowe wymaga bardzo często złożonej terapii, ponieważ wiele objawów MS może występować jednocześnie. W przypadku występowania spastyczności bez dużego osłabienia siły mięśni stosuje się doustne leczenie farmakologiczne (baklofen, 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, u których występuje przewlekły ból terapię prowadzi się z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina,

gabapentyna), przeciwdepresyjnych (imipramina) lub zmniejszających napięcie mięśni. Fizjoterapia znajduje zastosowanie u pacjentów, u których występują ataksja i drżenie.

Do innych objawów pojawiających się u chorych z MS należą m.in. zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia psychiczne, czynności seksualnych czy funkcji poznawczych, w przypadku których odpowiednie terapie dobiera się indywidualnie. [58]



### 3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 14 opracowań zawierających zalecenia dotyczące postępowania w RRMS. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 7).

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

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Analizowany obszar	Ref.
European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)	2018	Zalecenia w zakresie leczenia farmakologicznego MS	[100]
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)	2016	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[58]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2015	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[101]
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[102]
Haute Autorité de Santé (HAS)	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[103]
Grupa ParadigMS	2015	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu RRMS	[104]
NHS England	2014	Zlecenie terapeutyczne w leczeniu MS z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby	[105]
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	2014	Zalecenie diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu MS	[106]
Panel ekspertów w zakresie MS	2014	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu RRMS w krajach Ameryki Łacińskiej	[107]
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2013	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu RRMS	[108]
Grupa Robocza Canadian MS	2013	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[109]
Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Diseases	2013	Zalecenie terapeutyczne w leczeniu MS	[110]
MS Society South Africa	2013	Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu MS w Południowej Afryce	[111]
American Academy of Neurology (AAN)	2011	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu MS	[112]

Zalecenia dotyczące okrelizumabu odnaleziono w najnowszych wytycznychECTRIMS/EAN 2018. Autorzy wymieniają okrelizumab wśród leków rekomendowanych w leczeniu RRMS, podkreślając że wybór właściwej terapii zależy od wielu czynników, do których należą: charakterystyka wyjściowa i choroby współistniejące pacjenta, ciężkość/aktywność choroby, profil bezpieczeństwa terapii oraz dostępność leku. [100]

W pozostałych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących okrelizumabu, z uwagi na fakt, że powstały w okresie przez rejestracją tego leku. W niniejszym rozdziale przedstawiono zatem zalecenia dotyczące pozostałych DMT w odniesieniu do poszczególnych linii leczenia.

#### *Pierwsza linia leczenia u pacjentów wcześniej nieleczonych na MS*

W zdecydowanej większości wytycznych jako terapię pierwszego rzutu dla pacjentów z RRMS zaleca się leczenie IFNB lub GA. [58, 102–106, 108–114] W kilku dokumentach wymieniony jest również teryflunomid [58, 101–103, 106, 113, 114] i fumaran dimetylu [58, 101–103, 106, 113]. Dodatkowo w niektórych wytycznych alternatywnie dopuszcza fingolimod [102, 113, 114], azatioprynę [106, 110, 112] lub alemtuzumab [101].

#### *Druga linia leczenia u pacjentów z MS / HAD*

W najnowszych wytycznych ECTRIMS/EAN nie odnaleziono konkretnych zaleceń odnoszących się do drugiej linii leczenia MS. Wśród pozostałych dokumentów zdecydowanie najczęściej rekomendowanymi terapiami w tej populacji są fingolimod [58, 101–106, 108–111, 114] oraz natalizumab [58, 102–104, 106, 108–112, 114]. W większości dokumentów wymienione są obie terapie jako równorzędne metody leczenia. Natomiast w dokumencie NHS England fingolimod jest jedynym zalecanym lekiem w przypadku niepowodzenia pierwszej linii. [105] Z kolei Brytyjski NICE jako drugą linię leczenia zaleca fingolimod tylko w przypadku wysokiej aktywności choroby, w pozostałych przypadkach leczeniem z wyboru w tej populacji powinien być alemtuzumab. [101] Wytyczne AAN odnoszą się jedynie do natalizumabu, jako opcji w II linii leczenia, ale może to być związane z faktem, że zostały opublikowane zaledwie kilka miesięcy po dopuszczeniu fingolimodu do obrotu w USA. [112]

W polskich wytycznych (PTN) do rekomendowanych terapii drugiego rzutu również zaliczono fingolimod i natalizumab, przy czym autorzy równorzędnie zalecają także alemtuzumab i mitoksantron. Autorzy podkreślają, że leczenie drugiej linii wiąże się z 50% zmniejszeniem częstości rzutów przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka zdarzeń niepożądanych. [58]

Zalecenia dotyczące alemtuzumabu lub mitoksantronu pojawiają się jeszcze w kilku innych dokumentach [102, 104, 106, 110]. Odnaleziono także jedną rekomendację dotyczącą fumaranu dimetylu [108], a także jedno zalecenie odnoszące się do daklizumabu<sup>2</sup> jako alternatywnej opcji dla pacjentów w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [101]

Należy podkreślić, iż kryteria dotyczące populacji pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia różniły się pomiędzy poszczególnymi dokumentami. W części wytycznych populację tę określano jako „HAD”, natomiast w pozostałych dokumentach kryteria populacji HAD różniły się od kryteriów przystąpienia do leczenia II linii, które zazwyczaj były mniej restrykcyjne. Jednakże w większości wytycznych (z wyjątkiem NICE) rekomendacje dla populacji HAD i populacji po niepowodzeniu I linii były zbieżne, nawet

<sup>2</sup> Daklizumab w momencie tworzenia niniejszego dokumentu był zarejestrowany i dopuszczony do obrotu opcją terapeutyczną. Został wycofany z obrotu 7.03.2018. [115]

w przypadkach gdy populacje te były inaczej definiowane. Agencja NICE jako jedyna rozróżnia rekomendacje dla tych populacji (agencja zaleca alemtuzumab i daklizumab w przypadku leczenia II linii dla pacjentów, u których choroba jest aktywna – ale nie „wysoko aktywna”, natomiast fingolimod jest zalecany tylko w populacji HAD). Szczegółowe definicje dla tych subpopulacji przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

### Trzecia linia leczenia u pacjentów z MS

Rekomendacje dotyczące III linii leczenia pacjentów z MS zostały odnalezione w 5 dokumentach. Najczęściej wymienianymi przez wytyczne lekami były MTO [106, 109, 111, 113, 114] oraz cyklofosfamid [109, 113, 114]. Dodatkowo w dokumencie CanadianMS zalecane są kladrybina i alemtuzumab. Zestawienie najważniejszych zaleceń poszczególnych wytycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8)

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia RRMS**

Organizacja	Region	Zalecenia
ECTRIMS/EAN (2018)	Europa	Zalecany wybór spośród następujących leków: IFNB-1b, IFNB-1a-SC/IM, peg-IFN-1a, GA, TERI, DMF, CLD, FIN, DAC, NAT, <b>OKR</b> , ATZ w zależności od charakterystyki wyjściowej pacjenta, ciężkości/aktywności choroby, bezpieczeństwa i dostępności leku
PTN (2016)	Polska	<b>I linia:</b> IFNB (w tym peg-IFNB), GA, TERI, DMF; <b>II linia/HAD:</b> FIN, NAT, ATZ, MTO
NICE (2015)	UK	<b>I linia:</b> ATZ, DMF, TERI (Agencja nie rekomenduje IFNB oraz GA - nie spełniają kryteriów efektywności kosztowej) <b>II-linia<sup>a</sup>:</b> ATZ <sup>c</sup> , DCB (tylko gdy ATZ nie może być stosowany) <b>HAD:</b> FIN
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich (2015)	UK	<b>I linia:</b> IFNB (w tym peg-IFNB), GA, TERI, DMF, FIN; <b>II linia/ HAD:</b> FIN, NAT, ATZ
HAS (2015)	Francja	<b>I linia:</b> IFNB, GA, alternatywnie leczenie doustne (TERI, DMF) <b>II linia:</b> NAT, FIN
ParadigMS (2015)	Europa, Bliski Wschód, Azja	<b>I linia:</b> IFNB, GA <sup>b</sup> ; <b>II linia/agresywna postać MS:</b> NAT; FIN; ATZ
NHS England (2014)	UK (Anglia)	<b>I linia:</b> IFNB, GA <b>HAD:</b> FIN
DGN (2014)	Niemcy	<b>I linia:</b> IFNB, TERI, DMF, GA, AZP (w przypadku braku możliwości podania IFN), IVIg (tylko po porodzie w przypadku braku innych opcji) <b>HAD:</b> 1) ATZ, NAT, FIN, 2) MTO; 3) terapie eksperymentalne
Panel ekspertów w zakresie MS (2014)	Ameryka Łacińska	<b>I linia:</b> IFNB, GA, TERI, FIN (zgodnie z lokalną dostępnością leków) <b>II linia:</b> NAT, FIN, <b>III linia:</b> MTO, CPM,
CADTH (2013)	Kanada	<b>I linia:</b> GA, IFNB-1b <b>II linia:</b> DMF, FIN, NAT
Grupa Robocza Canadian MS (2013)	Kanada	<b>I linia:</b> IFNB-1a, IFNB-1b, GA <b>II linia:</b> FIN, NAT; <b>III linia:</b> MTO, ATZ, CLD, CPM, <b>Pacjenci wysokiego ryzyka RRMS:</b> NAT, FIN
Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Diseases (2013)	Hiszpania	<b>I linia:</b> IFNB-1b SC, IFNβ-1a SC, IFNB-1a IM, GA, AZP ; <b>II linia:</b> FIN, NAT, MTO

Organizacja	Region	Zalecenia
<b>MS Society South Africa (2013)</b>	Południowa Afryka	<b>I linia:</b> IFNB-1a, IFNB-1b (preferowane w pierwszej kolejności), GA, <b>II linia/HAD:</b> NAT, FIN; <b>III linia:</b> MTO
<b>AAN (2011)</b>	USA	<b>I linia:</b> IFNB, GA, <b>II linia:</b> NAT <b>Agresywna postać RRMS:</b> NAT <u>MTO-rekomendacja jest nieuzasadniona z uwagi na wysoką toksyczność, AZP- do rozważenia, aczkolwiek nie udowodniono wpływu na progresję choroby, CLD-może wpływać na zmiany Gd+, ale nie wpływa na przebieg choroby</u>

a) Nie obejmuje pacjentów „highly active”

b) W przypadku utrzymujących się AE/braku optymalnej odpowiedzi na terapię lub niskiej adherencji w stosunku do przyjmowanych leków można rozważyć podawanie DMF/TERI

c) Niejasne wytyczne odnośnie stosowania ATZ

ATZ– alemtuzumab; AZP– azatiopryna; CLD– kladrybina; CPM– cyklofosfamid; DMF– fumaran dimetylu; FIN– fingolimod; GA– octan glatirameru; IFNB– interferon beta; IVlg– immunoglobuliny dożylnie; MTO– mitoksantron; NAT– natalizumab; OKR – okrelizumab, peg-IFN– pegylowany interferon ; RTX– rytuksymab; TERI– teryflunomid; MIN – minocyklina; DCB – daklizumab

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 4.1. Okrelizumab (OCREVUS)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** grupa selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA36

**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 cytolizy komórkowej zależnej od przeciwciał i lizy zależnej od układu dopełniacza. [97]

**Wskazania do stosowania:** preparat leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów chorujących na RRMS z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, a także u pacjentów z wczesną postacią PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. [97]

**Przeciwwskazania:** preparat Ocrevus jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie Ocrevus
- trwającym aktualnie czynnym zakażeniem
- ciężkim osłabieniem odporności
- aktywnym nowotworem złośliwym [97]

**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

Szczegóły dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej (

Tabela 9):

**Tabela 9.**  
**Dawkowanie preparatu Ocrevus [97]**

Infuzje		Dawka i objętość <sup>a</sup>	Szybkość i czas trwania wlewu
Dawka inicjująca (2 infuzje)	Infuzja 1	300 mg w 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie wlewu: 30 mL/godzinę przez 30 minut</li> <li>• Należy zwiększać objętość o 30mL/godzinę co 30 minut</li> </ul>
	Infuzja 2 (po 2 tygodniach)	300 mg w 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksimum: 180 mL/godzinę</li> <li>• Czas trwania: 2,5 godziny</li> </ul>
Kolejne dawki (po jednej infuzji)	Jedna infuzja co 6 miesięcy <sup>b</sup>	600 mg w 500 mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie wlewu: 40 mL/godzinę przez 30 minut</li> <li>• Należy zwiększać objętość o 40mL/godzinę co 30 minut</li> <li>• Maksimum: 150 mL/godzinę</li> <li>• Czas trwania: 3,5 godziny</li> </ul>

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

b) Pierwszy wlew należy podać 6 miesięcy po pierwszej infuzji dawki inicjującej

Przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus należy zastosować następujące schematy premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, ok. 30 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus;
- lek antyhistaminowy ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus;

Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus.

**Działania niepożądane:** Dane na temat bezpieczeństwa pochodzą z rejestracyjnych badań klinicznych i obejmują pacjentów z RRMS oraz PPMS.

**Bardzo często ( $\geq 1/10$ ):** zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, obniżone miano immunoglobuliny M we krwi, reakcje związane z wlewem

**Często ( $\geq 1/100$ ):** 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 [97]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Ocrevus został dopuszczony do stosowania w procedurze centralnej na terytorium Unii Europejskiej w dniu 08.01.2018r. [116]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Ocrevus nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych.[6]

**Wytwórca:** Genentech, Inc. (Grupa Roche)

## 4.2. Fingolimod (GILENYA)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA27

**Mechanizm działania:** Fingolimod pełni rolę modulatora receptora fosforanu sfingozyny 1. Kinaza sfingozynowa metabolizuje fingolimod do jego czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu. Wiąże się on w niewielkich, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny (S1P) zlokalizowanym na limfocytach. W ten sposób przenika barierę krew-mózg. Następnie dochodzi do połączenia się fosforanu fingolimodu z umiejscowionym na komórkach nerwowych OUN receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1. Pełniąc funkcję czynnościowego antagonisty receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu uniemożliwia limfocytom opuszczenie węzłów chłonnych, co nie powoduje ich utraty, lecz redystrybucję. Zgodnie z wynikami badań prowadzonych na zwierzętach redystrybucja limfocytów powoduje spadek przenikania chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby wspierać procesy zapalne i uszkodzenia tkanki nerwowej. Badania *in vitro* oraz na zwierzętach pokazują, że działanie fingolimodu może również opierać się na interakcji z receptorami S1P na komórkach nerwowych. [20]

**Wskazania do stosowania:** Preparat Gilenya jest wskazany do stosowania w terapii pacjentów z RRMS o dużej aktywności w następujących podgrupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby, pomimo przebytego pełnego i właściwego cyklu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Pacjenci z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby, charakteryzującą się przynajmniej dwoma rzutami powodującymi niesprawność w okresie jednego roku oraz co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu Gd+ w obrazach MRI mózgu lub pojawieniem się znacznej liczby nowych zmian T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI. [20]

**Przeciwwskazania:** zwiększone ryzyko pojawienia się zakażeń oportunistycznych, w tym upośledzona odporność (w tym pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne, bądź posiadający obniżoną odporność spowodowaną wcześniejszym leczeniem), zespół niedoboru odporności, aktywne zakażenia ciężkie lub przewlekłe (gruźlica, zapalenie wątroby), zaburzenia czynności wątroby na poziomie C w skali Childa-Pugha, aktywne złośliwe choroby nowotworowe, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku. [20]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Lek należy przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [20]

**Działania niepożądane:** Dane nt. bezpieczeństwa preparatu Gilenya pochodzą z dwóch badań klinicznych (FREEDOMS oraz FREEDOMS II).

Bardzo często ( $\geq 10$ ): grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej);

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenie herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, rak podstawnokomórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. [20]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Gilenya został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 17 marca 2011 r. [20]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Gilenya jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Novartis Europharm Ltd.

### 4.3. Alemtuzumab (LEMTRADA)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA34

**Mechanizm działania:** Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko glikoproteinie błony komórkowej CD52. Wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa posiadające regiony stałe i zmienne ludzkiego przeciwciała oraz regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 występującym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3+) oraz B (CD19+), a w mniejszych ilościach również na powierzchni monocytów, makrofagów i komórek NK. Po związaniu leku z powierzchnią limfocytów T i B, dochodzi do cytolizy komórkowej zależnej od przeciwciał oraz lizy mającej związek z układem dopełniacza. Mechanizm działania produktu leczniczego Lemtrada w terapii MS nie został w pełni wyjaśniony. Wyniki badań wskazują na działanie immunomodulacyjne w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów w tym:

- wzrost udziału podgrupy limfocytów T oraz B pamięci,
- wzrost udziału podgrupy regulatorowych limfocytów T,



- przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (komórki NK, neutrofile, makrofagi),
- zmianę liczebności, odsetka i właściwości części podgrup limfocytów.

Zmniejszenie liczby limfocytów T i B oraz późniejsze odtworzenie populacji może obniżyć ryzyko pojawienia się rzutu w MS, a przed to opóźnić progresję choroby. [96]

**Wskazania do stosowania:** terapia osób dorosłych z aktywną RRMS, potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. [96]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [96]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Lemtrada wynosi 12 mg na dobę i podawana jest w postaci wlewu dożylnego przez 2 kursy leczenia:

- początkowy kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita: 60 mg)
- drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita: 36 mg) podawane 12 miesięcy po początkowym kursie leczenia

W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia:

- trzeci lub czwarty kurs: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 36 mg) podawane najwcześniej 12 miesięcy po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność MS na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych.

**Działania niepożądane:** Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Lemtrada pochodzą z badań klinicznych przeprowadzanych wśród pacjentów z RRMS (n = 1188).

bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, limfopenia, leukopenia, ból głowy, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, wysypka, świąd, gorączka, zmęczenie; często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, limfadenopatia, zespół uwolnienia cytokin, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, bezsenność, lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, częstoskurcz, rzadkoskurcz, kołatanie serca, niedociśnienie, nadciśnienie, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, uogólniona wysypka, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwimocz, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, ból, obrzęk obwodowy, astenia, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia [96]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Lemtrada został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 12 września 2013 r. [96]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Lemtrada jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B. 29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Genzyme Therapeutics Ltd

#### 4.4. Teryflunomid (AUBAGIO)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA2. [94]

**Mechanizm działania:** Teryflunomid jako lek o właściwościach przeciwzapalnych, w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu tj. dehydrogenazy dihydroorotanowej, która jest potrzebna do syntezy pirymidyny *de novo*. W konsekwencji dochodzi obniżenia proliferacji podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują nowo wytworzonej pirymidyny. W terapii MS mechanizm działania teryflunomidu nie został do końca poznany, jednak uważa się, że może on obejmować redukcję liczby limfocytów. [94]

**Wskazania do stosowania:** Preparat AUBAGIO wskazany jest w terapii osób dorosłych chorych na RRMS. [94]

**Przeciwwskazania:** pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (podczas leczenia i po jego zakończeniu, do momentu osiągnięcia stężenia leku w osoczu  $\leq 0,02$  mg/l), kobiety karmiące piersią, pacjenci z ciężkim niedoborami odporności, z istotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością. Dodatkowo osoby z ciężkim, aktywnym zakażeniem aż do jego ustąpienia, pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek poddawani dializie oraz chorzy z ciężką hipoproteinemią, a także osoby wykazujące nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [94]

**Dawkowanie:** Produkt AUBAGIO przeznaczony jest do stosowania doustnego i przyjmowany wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego, w zalecanej dawce 14 mg raz na dobę. [94]

**Działania niepożądane:** Dane nt działań niepożądanych preparatu AUBAGIO pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z RRMS (n=2047).

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, biegunka, nudności, łysienie oraz zwiększona aktywność ALT.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zatok, gardła, pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenia zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, bóle stawów, częstomocz, obfita miesiączka, ból, zwiększona aktywność GGT, AST, zmniejszenie masy ciała, obniżenie liczby neutrofilii i białych krwinek, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej. [94]

**Status rejestracyjny:** Preparat AUBAGIO został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w procedurze centralnej, a pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 6 września 2013 r. [94]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy AUBAGIO finansowany jest w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Sanofi Winthrop Industrie

#### 4.5. Interferon beta-1a (AVONEX, REBIF)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03 AB07. [117, 118]

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania interferonu beta-1a w MS nie został wyjaśniony. Znane jest natomiast działanie biologiczne tego produktu ze specyficznymi receptorami obecnymi na powierzchni komórek ludzkich. Interferon wiąże się z nimi i wywołuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrz komórki, które w konsekwencji prowadzą do ekspresji m.in.: MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'/5'-oligoadenylowanej,  $\beta$ 2-mikroglobulin i neopteryny. [117, 118]

**Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Avonex i Rebif jest wskazany w terapii RRMS definiowanego jako co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat lub w okresie ostatnich 3 lat bez objawów progresji choroby pomiędzy nawrotami. Dodatkowo oba produkty wskazane są w leczeniu pacjentów z pojedynczym przypadkiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który kwalifikuje się do dożylnego stosowania kortykosteroidów, przy czym alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego MS [117, 118]

**Przeciwwskazania:** kobiety w ciąży, nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub którąkolwiek substancję pomocniczą, obecna ciężka depresja i/lub myśli samobójcze. [117, 118]

**Dawkowanie:** Produkt Avonex stosowany jest we wstrzyknięciu domięśniowym raz w tygodniu w zalecanej dawce 30 µg. Aby zmniejszyć częstość występowania oraz nasilenie objawów grypopodobnych terapię można rozpoczynać od dostosowania dawki. W tym celu leczenie można rozpocząć od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją co tydzień do osiągnięcia dawki 30 µg w czwartym tygodniu (przy stosowaniu zestawu BIOSET/ampułostrzykawkki) lub zacząć terapię od około ½ pełnej dawki podawanej raz tygodniu przed zwiększeniem jej do dawki pełnej. [117]

Preparat Rebif podawany jest poprzez wstrzyknięcie podskórne w zalecanej dawce 44 µg trzy razy w tygodniu. Produkt ten dostępny jest w 3 dawkach: 8,8 µg, 22 µg i 44 µg, przy czym dwie pierwsze dawki wymagane są podczas dostosowywania dawki w pierwszym miesiącu terapii. Dodatkowo dawka 22 µg podawana trzy razy w tygodniu zalecana jest pacjentom nietolerującym większych dawek. Przy rozpoczynaniu leczenia zaleca się stopniowe zwiększanie dawki w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia działań niepożądanych zgodnie z następującym schematem:

- Tygodnie 1-2 – 8,8 µg 3x/tydzień (20% dawki pełnej)
- Tygodnie 3-4 – 22 µg 3x/tydzień (50% dawki pełnej)
- Tygodnie 5+ – 44 µg 3x/tydzień (100% dawki pełnej). [118]

Dodatkowo, aby zniwelować objawy grypopodobne związane z podawaniem preparatów Avonex i Rebif, należy podawać lek przeciwbólowy o działaniu przeciwgorączkowym przed wstrzyknięciem oraz 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. [117, 118]

**Działania niepożądane:** Do działań niepożądanych preparatu Avonex należą:

Bardzo często (≥1/10): ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się.

Często (≥1/100 do <1/10): zmniejszenie liczby limfocytów, liczby białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych, hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu i azotu mocznikowego we krwi, spastyczność mięśni, niedoczulica, wodnisty wyciek z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, stawów, kończyn, pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, nagłe zaczerwienienie, ból w miejscu podania, rumień w miejscu podania, siniak w miejscu podania, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja, bezsenność. [117]

Działania niepożądane preparatu Rebif obejmują:

Bardzo często (≥1/10): neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból głowy, stany zapalne i reakcje w miejscu podania, objawy grypopodobne.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, depresja, bezsenność, biegunka, wymioty, nudności, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, grudkowo-plamkowa, łysienie, ból mięśni, stawów, ból w miejscu podania, zmęczenie, dreszcze, gorączka. [118]

**Status rejestracyjny:** Preparat Avonex oraz Rebif został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu produktu Avonex miało miejsce 13 marca 1997 r., natomiast produktu Rebif 4 kwietnia 1998 r. [117, 118]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkty lecznicze Avonex i Rebif są w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Leki wydawane są bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS – Avonex; Merck Serono S.p.A. – Rebif.

#### 4.6. Interferon beta-1b (BETAFERON, EXTAVIA)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03 AB08. [119, 120]

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania interferonu beta-1b w MS nie został w pełni poznany. Wiadomo natomiast, że wiąże się on z receptorami powierzchniowymi komórek ludzkich, przez co dochodzi do indukcji ekspresji produktów wielu genów, które są mediatorami działań biologicznych. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Ponadto hamuje działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi. [119, 120]

**Wskazania do stosowania:** Preparaty Betaferon oraz Extavia wskazane są w terapii dorosłych pacjentów z RRMS definiowanego jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz w leczeniu SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Dodatkowo oba produkty wskazane są w leczeniu pacjentów z pojedynczym przypadkiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który kwalifikuje się do dożylnego stosowania kortykosteroidów, przy czym alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego MS. [119, 120]

**Przeciwwskazania:** ciąża, nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby.

**Dawkowanie:** Preparaty Betaferon i Extavia podawane są podskórnym co drugi dzień w zalecanej dawce 250 µg. Rozpoczynając leczenie zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki od 62,5 µg co drugi dzień,

a następnie 125 i 187,5 µg również stosowane co drugi dzień, aż do osiągnięcia dawki pełnej. **[119, 120]**

**Działania niepożądane:** Do działań niepożądanych obu preparatów należą:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bóle stawów.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie i zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie. Krwotok miesięczkowy. **[119, 120]**

**Status rejestracyjny:** Preparaty Betaferon oraz Extavia zostały dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu produktu Betaferon miało miejsce 30 listopada 1995 r., natomiast produktu Rebif 20 kwietnia 2008 r. **[119, 120]**

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkty lecznicze Betaferon i Extavia są w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Leki wydawane są bez odpłatności pacjenta. **[119, 120]**

**Wytwórca:** Bayer Pharma AB – Betaferon; Novartis Pharma GmbH – Extavia.

#### 4.7. Kladrybina (MAVENCLAD)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn; kod ATC: L01BB04. **[121]**

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania kladrybiny w MS nie jest w pełni poznany, jednak uważa się, że jej główna aktywność polega na działaniu na limfocyty B i T poprzez przerwanie kaskady zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie dla tej choroby. Aktywna, trifosforanowa forma kladrybiny (Cd-ATP) indukując apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA, natomiast w spoczynkowych komórkach powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Ponadto dostępne są dowody, iż kladrybina może powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu niedzielących się komórek. **[121]**

**Wskazania do stosowania:** Preparat Mavenclad wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych na rzutową postać MS o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub obrazowaniem MRI. [121]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności, aktywne przewlekłe zakażenie, terapia kładrybiną pacjentów z obniżoną odpornością, w tym chorych aktualnie otrzymujących leki immunosupresyjne lub mielosupresyjne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, ciąża lub karmienie piersią. [121]

**Dawkowanie:** Produkt Mavenclad stosowany jest doustnie w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg m.c. przez 2 lata, podawanej w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl obejmuje 2 tygodnie leczenia, z czego 1 na początku pierwszego miesiąca i 1 na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4/5 dni, podczas których stosowane są pojedyncze dawki dobowe 10 mg/20mg (w zależności od masy ciała). Nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną (3. i 4. rok) po zakończeniu 2 cykli terapii. [121]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane produktu Mavenclad– bardzo częste ( $\geq 1/10$ ): limfopenia; częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): opryszczka wargowa, półpasiec skóry, zmniejszenie liczby neutrofilii, wysypka, łysienie. [121]

**Status rejestracyjny:** Preparaty Mavenclad został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w procedurze centralnej 22 sierpnia 2017 r. [121]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Mavenclad nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych.

**Wytwórca:** NerPharMa S.R.L.

#### 4.8. Peginterferon beta-1a (PLEGRIDY)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony; kod ATC: L03AB13. [122]

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w MS nie został w pełni poznany, jednak wiadomo, że substancja ta wiąże się z receptorem interferonu I na powierzchni komórek, co prowadzi do kaskady reakcji wewnątrz komórki, prowadzących do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w którym preparat Plegridy może uczestniczyć jako

mediator, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych, prozapalnych oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg. [122]

**Wskazania do stosowania:** Preparat Plegridy wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych na RRMS. [122]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, peginterferon lub którakolwiek substancję pomocniczą, ciąża, obecne ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze. [122]

**Dawkowanie:** Preparat Plegridy podawany jest podskórnym wstrzyknięciem w zalecanej dawce 125 µg co 2 tygodnie. Terapię powinno się rozpocząć od pierwszej dawki wynoszącej 63 µg, następnie zwiększyć w drugiej dawce do 94 µg, aż do osiągnięcia w trzeciej dawce – dawki całkowitej. Dostosowanie dawki ma na celu złagodzenie objawów grypopodobnych. [122]

**Działania niepożądane:** Do działań niepożądanych preparatu Plegridy należą:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bóle głowy, bóle mięśni i stawów, rumień w miejscu podania, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, ból w miejscu podania, osłabienie, świąd w miejscu podania.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nudności, wymioty, świąd, hipertermia, ból, obrzęk w miejscu podania, ciepło w miejscu podania, krwaki w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, opuchlizna w miejscu podania, przebarwienie w miejscu podania, zapalenie w miejscu podania, zwiększenie temperatury ciała, zwiększenie poziomu ALT, AST i GGT, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenia liczby białych krwinek, depresja. [122]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Plegridy został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej 18 lipca 2007 r. [122]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Plegridy jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS.

#### 4.9. Fumaran dimetylu (TECFIDERA)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX09. [123]



**Mechanizm działania:** Mechanizm działania fumaranu dimetylu w MS nie został w pełni poznany, jednak w badaniach przedklinicznych wskazano, że substancja ta aktywuje głównie ścieżkę transkrypcyjną czynnika jądrowego Nrf2, zwiększając ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2. Dodatkowo w badaniach przedklinicznych oraz klinicznych wykazano działanie przeciwzapalne i immunomodulujące preparatu Tecfidera. W próbach przedklinicznych fumaran dimetylu oraz jego główny metabolit – fumaran monometylu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego poprzez redukcję uwalniania cytokin prozapalnych. W badaniach klinicznych wśród pacjentów z łuszczycą fumaran dimetylu zmniejszył produkcję cytokin prozapalnych (Th1, Th17) i stymulował produkcję komórek przeciwzapalnych (Th2), wpływając tym samym na fenotyp limfocytów. Dodatkowo w badaniach 3 fazy zaobserwowano redukcję średniej liczby limfocytów o 30% względem wartości początkowej w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia terapii preparatem Tecfidera. Po tym okresie poziom limfocytów osiągnął plateau. [123]

**Wskazania do stosowania:** Preparat Tecfidera wskazany jest do stosowania wśród dorosłych pacjentów z RRMS. [123]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [123]

**Dawkowanie:** Produkt Tecfidera stosowany jest doustnie w dawce początkowej 120 mg dwa razy dziennie. Następnie po 7 dniach dawkę zwiększa się do zalecanej dawki 240 mg podawanej dwa razy dziennie. [123]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane preparatu Tecfidera obejmują:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): nagłe zaczerwienienie skóry, biegunka, nudności, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha, obecność ciał ketonowych w moczu.

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zapalenie żołądka i jelit, limfopenia, leukopenia, uczucie pieczenia, uderzenia gorąca, wymioty, niestrawność, zapalenie żołądka, zaburzenia żołądka i jelit, świąd, wysypka, rumień, białkomocz, uczucie gorąca, obecność albuminy w moczu, zwiększone stężenie AST, ALT, zmniejszenie liczby białych krwinek. [123]

**Status rejestracyjny:** Preparat Tecfidera został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej 30 stycznia 2014 r. [123]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Tecfidera jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS.

#### 4.10. Natalizumab (TYSABRI)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.

**Mechanizm działania:** Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych. Jego działanie polega na wiązaniu się z podjednostką  $\alpha 4$  integryny ludzkiej ulegającej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów (poza neutrofilami). Lek wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 1$ , powodując tym samym blokadę reakcji z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) oraz ligandami – osteopontyną i alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab uniemożliwia także reakcję integryny  $\alpha 4\beta 7$  z cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 - adresyną (MadCAM-1). Zakłócenie wymienionych reakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalsze działanie leku prawdopodobnie obejmuje supresję reakcji zapalnych w zmienionych chorobowo tkankach na drodze hamowania przebiegającej w komórkach śródmiąższowych i macierzy pozakomórkowej reakcji między leukocytami wykazującymi ekspresję  $\alpha 4$  i ich ligandami. Potwierdza to zdolność natalizumabu do supresyjnego działania w miejscach objętych chorobą oraz uniemożliwiania dalszej rekrutacji komórek zapalnych. [124]

**Wskazania do stosowania:** Preparat Tysabri jest wskazany do stosowania w terapii dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności w następujących podgrupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby, pomimo przebytego pełnego i właściwego cyklu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Pacjenci z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby, charakteryzującą się przynajmniej dwoma rzutami powodującymi niesprawność w okresie jednego roku oraz co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu Gd+ w obrazach MRI mózgu lub pojawieniem się znacznej liczby nowych zmian T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI. [124]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na natalizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, zwiększone ryzyko pojawienia się zakażeń oportunistycznych, w tym upośledzona odporność (w tym pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne, bądź posiadający obniżoną odporność spowodowaną wcześniejszym leczeniem), PML, obecność aktywnych złośliwych nowotworów (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby. [124]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Tysabri wynosi 300 mg i podawana jest we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację terapii przez okres dłuższy niż 2 lata można rozważyć wyłącznie w oparciu o ponowną ocenę korzyści i ryzyka. [124]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane produktu Tysabri obejmują:

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, wymioty, nudności, bóle stawów, dreszcze, gorączka, zmęczenie. [124]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Tysabri został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 27. 06. 2006 r. [124]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Tysabri jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B. 46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Biogen Idec Limited

#### 4.11. Octan glatirameru (COPAXONE)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne cytokiny i produkty immunomodulujące, kot ATC: L03AX13.

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania preparatu Copaxone w MS nie został w pełni poznany, jednak uważa się, że efekt terapeutyczny octanu glatirameru wynika z modyfikacji procesów odpornościowych. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują, iż po zastosowaniu octanu glatirameru dochodzi do aktywacji swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych. [125]

**Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Copaxone wskazany jest do stosowania w celu zmniejszenia częstości rzutów u pacjentów ambulatoryjnych z RRMS (którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy), u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat. [125]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną i mannitol, kobiety w ciąży. [125]

**Dawkowanie:** Preparat Copaxone stosowany jest we wstrzyknięciu podskórnym w zalecanej dawce 20 mg raz na dobę lub w dawce 40 mg trzy razy w tygodniu w odstępach minimum 48 godzin. [125, 126]

**Działania niepożądane:** Działania niepożądane preparatu Copaxone obejmują:

Bardzo często ( $> 1/10$ ): reakcje w miejscu podania, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, astenia, ból pleców, ból głowy, ból, kołatanie serca, rozszerzenie naczyń, zaparcie, biegunka, nudności,

ból stawowy, niepokój, depresja, zawroty głowy, zwiększone napięcie mięśniowe, duszność, wysypka, pocenie się.

Często (>1/100 do <1/10): reakcje alergiczne, dreszcze, brzęk twarzy, gorączka, ból boku, torbiel, reakcje miejscowe, złe samopoczucie, ból szyi, nowotwór, omdlenie, nadciśnienie, migrena, częstokurcz, zaburzenia naczyń, anoreksja, dysfagia, nietrzymanie kału, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia odbytu, zapalenie jamy ustnej, próchnica zębów, zaburzenia zębów, wymioty, wylewy podskórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk, obrzęk obwodowy, zwiększenie masy ciała, zapalenie stawu, dziwaczne sny, pobudzenie, amnezja, ataksja, stan splątania, opadanie stopy, nerwowość, oczopląs, senność, zaburzenia mowy, stupor, drżenie, zapalenie oskrzeli, zwiększony kaszel, nieżyt nosa, alergiczny nieżyt nosa, sezonowy nieżyt nosa, opryszczka *herpes simplex*, łagodny nowotwór skóry, pokrzywka, podwójne widzenie, zaburzenia ucha, ból ucha, zaburzenia oczu, zapalenie ucha środkowego, zaburzenia smaku, zaburzenia pola widzenia, kandydoza pochwy, zapalenie pęcherza, bolesne miesiączkowanie, impotencja, zaburzenia miesiączkowania, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zatrzymanie moczu, zaburzenia dróg moczowych, nagłe parcie na mocz. [125]

**Status rejestracyjny:** Preparat Copaxone został dopuszczony na terenie Polski w dwóch dawkach 20 oraz 40mg. Pierwsza dawka została dopuszczona do obrotu w procedurze wzajemnego uznania 12 grudnia 2006 r. Dawkę wyższą dopuszczono do obrotu w procedurze zdecentralizowanej 31 marca 2015 r. [125, 126]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Copaxone (20 i 40 mg) jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [6]

**Wytwórca:** Teva Pharmaceuticals Europe B.V.

#### 4.12. Mitoksantron (MITOXANTRON ACCORD, MITOXANTRON-EBEWE)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwnowotworowe, antracykliny i substancje pokrewne, kod ATC: L01DB07.

**Mechanizm działania:** Przypuszczalny mechanizm działania w MS polega na efekcie immunosupresyjnym. Wykazano, iż mitoksantron oddziałuje na DNA poprzez wbudowywanie się w łańcuch DNA za pomocą wiązań wodorowych, powodując tworzenie wiązań krzyżowych i pęknięcie nici. Substancja ta zakłóca również działanie RNA oraz jest silnym inhibitorem topoimerazy II. Ponadto mitoksantron hamuje cykl komórkowy w fazie G2, a w konsekwencji do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności. W badaniach *in vitro* wykazano, iż mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B i T

oraz makrofagów, a także upośledza prezentację antygenów, uwalnianie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2. [127, 128]

**Wskazania do stosowania:** Preparaty zawierające mitoksantron wskazane są do stosowania u pacjentów z HAD RRMS i szybko postępującą nieprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia.

Ponadto mitoksantron wskazany jest do stosowania w leczeniu:

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego;
- ostrej białaczki szpikowej oraz leczeniu indukującym remisję białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego w ramach schematów terapii skojarzonej;
- zaawansowanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jako terapia paliatywna skojarzona z kortykosterydami. [127, 128]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (w tym siarczyny mogące powstać w fazie produkcji mitoksantronu), kobiety karmiące piersią, kobiety w ciąży z MS. [127, 128]

**Dawkowanie:** U pacjentów z MS preparaty zawierające mitoksantron stosowane są w krótkotrwałej infuzji dożylniej (około 5-15 minut) w zalecanej dawce 12 mg/m<sup>2</sup> p.c. Infuzje można powtarzać co 1 do 3 miesięcy, a maksymalna życiowa skumulowana dawka nie powinna przekraczać 72 mg/m<sup>2</sup> p.c. W przypadku wielokrotnego stosowania mitoksantronu dawkowanie należy dostosować w zależności od zakresu i czasu trwania supresji szpiku kostnego. [127, 128]

**Działania niepożądane:** Do działań niepożądanych mitoksantronu, stosowanego u pacjentów z MS, należą:

Bardzo często (≥1/10): zakażenia (w tym zakończone zgonem), zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, łysienie, brak krwawień miesięczkowych.

Często (≥1/100 do <1/10): niedokrwistość, leukopenia, granulocytopenia, nieprawidłowa liczba krwinek białych, ból głowy, arytmia, nieprawidłowy zapis EKG, zmniejszenie lewokomorowej frakcji wyrzutowej, zaparcie, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, zwiększenie aktywności AST. [127, 128]

**Status rejestracyjny:** Preparat Mitoxantron-Ebewe został dopuszczony do obrotu w Polsce w procedurze wzajemnego uznania 8 października 2012r. Z kolei produkt Mitoxantron Accord dopuszczono w Polsce do obrotu w procedurze narodowej 17 września 2015 r. [127, 128]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparaty zawierające mitoksantron nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych u pacjentów chorych na MS. [6]

**Wytwórcy:** Accord Healthcare Ltd (Mitoxantron Accord), Ebewe Pharma GmbH (Mitoxantron-Ebewe).

## 5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać z leczenia DMT refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35, załącznik B.29) oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35, załącznik B.46). Obecnie terapie finansowane w ramach powyższych programów lekowych obejmują:

- Leczenie Peg/IFNB, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem w populacji pacjentów z RRMS oraz alemtuzumabem w subpopulacji pacjentów z ciężką, szybko rozwijająca się postacią MS (RES) (PL. B.29)
- Leczenie fingolimodem i natalizumabem w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w populacji pacjentów z RES (PL. B.46);

Technologie lekowe finansowane w populacji docelowej, tzn. u pacjentów aktywnym RRMS pomimo wcześniejszego leczenia zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 10).

Kryteria kwalifikacji pacjentów do PL obejmujących terapie uwzględnione w niniejszej analizie oraz określenie czasu trwania poszczególnych terapii zostały opisane poniżej. (Tabela 11).

**Tabela 10.**  
Technologie lekowe finansowane u chorych z aktywnym RRMS pomimo leczenia [6]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Dawka / op. jednostkowe	Kategoria dostępności	Sposób finansowania
Natalizumab	Tysabri	Biogen Idec	20mg/ml / 15ml	Rpz	PL B.46
Fingolimod	Gilenya	Novartis Europharma	0,5mg / 7;28;84 kaps.	Rpz	PL B.46

Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

**Tabela 11.**  
Zasady leczenia natalizumabem i fingolimodem pacjentów z aktywnym RRMS pomimo leczenia w ramach programu lekowego B.46 [6]

Kategoria	Opis PL
Nazwa programu	Program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10, G35, załącznik B.46)
Kryteria włączenia	<p><b>Natalizumab</b></p> <p>Do PL włączani są pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, u których zdiagnozowano RRMS w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonalda (2010) oraz spełniający dodatkowo jeden z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak skuteczności terapii IFNB/PegIFNB 1A/octanem glatirameru/fumaranem dimetylu/teryflunomidem po minimum 12 mies. leczenia, stwierdzana w przypadku wystąpienia obu poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥ 2 umiarkowanych rzutów wymagających leczenia sterydami (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub</li> </ul> </li> </ul>

Kategoria	Opis PL
	<p>większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 mies. wymagający terapii sterydami (wzrost w EDSS większy niż w przypadku rzutu umiarkowanego) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdych 12 mies. (&gt; 1 nowa zmiana Gd+ lub &gt; 2 nowych zmian w sekwencji T2, w sumie nie więcej niż 9 zmian).</li> </ul> <p>Do PL włączani są pacjenci z brakiem stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JVC.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Pacjenci, którzy nie mogą być kwalifikowani do PL to chorzy poniżej 12 roku życia, kobiety ciężarne i karmiące piersią, pacjenci z rozpoznaną SPMS i PPMS oraz osoby przyjmujące terapię skojarzoną z IFNB lub GA. Dodatkowo nie jest możliwe włączenie do terapii natalizumabem w ramach PL chorych ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjentów z upośledzoną odpornością oraz z przeciwwskazaniami do wykonania badania MRI.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>Wyłączenie pacjentów z PL następuje w przypadku: rezygnacji pacjenta, ciąży, nieprzestrzegania zasad leczenia (pominięcie 2 kolejnych dawek leku), wystąpienia PML (wstrzymanie podawania leku przy podejrzeniu choroby, a następnie trwale odstawienie leku przy potwierdzeniu diagnozy), braku stabilizacji lub postępu choroby mimo leczenia (2 rzuty wymagające terapii sterydami lub wzrost o 2 pkt w skali EDSS w ciągu roku) oraz nieprawidłowościach wyników laboratoryjnych związanych z podawaniem natalizumabu (&gt; 3xULN). Dodatkowo stosowanie leczenia w ramach PL należy przerwać w przypadku pojawienia się reakcji nadwrażliwości przy podaniu leku, innych zakażeń oportunistycznych oraz wystąpienia nowotworu złośliwego.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w PL</b></p>	<p>Jeśli podczas oceny skuteczności, przeprowadzanej po każdych pełnych 12 miesiącach, u pacjenta wykazano odpowiedź na leczenie natalizumabem, to taka terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy. Jednakże z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia PML, po 2 latach należy rozważyć bilans ryzyka do korzyści terapii tym lekiem. <b>Łączny czas leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby nie może być dłuższy niż 60 miesięcy.</b> W ramach PL dopuszcza się zmianę na lek o innym mechanizmie działania w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego. Zmiana lub przerwanie leczenia natalizumabem uzasadnione jest także w przypadku wykazania braku skuteczności leków tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przejścia w postać SPMS;</li> <li>• wystąpienia 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o ≥ 2 umiarkowanych rzutów wymagających leczenia sterydami (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 mies. wymagający terapii sterydami (wzrost w EDSS większy niż w przypadku rzutu umiarkowanego);</li> <li>o progresja choroby mimo leczenia (utrzymujące się przez ≥ 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5 lub ≥ 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4);</li> <li>o zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdych 12 mies. (&gt; 1 nowa zmiana Gd+ lub &gt; 2 nowych zmian w sekwencji T2).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Kryteria przedłużenia terapii o kolejne 12 miesięcy</b></p>	<p>Terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy jeżeli zostaną spełnione 2 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak rzutów lub łagodne rzuty (wzrost o 0,5 pkt w skali EDSS w trakcie rzutu lub o 1 pkt w zakresie od 1 do 3 układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS w trakcie rzutu lub 2 pkt w ≥ 4 układów funkcjonalnych);</li> <li>• brak progresji choroby w ostatnim roku terapii (różnica w skali EDSS &lt; 1 pkt);</li> <li>• brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (maksymalnie 1 nowa zmiana Gd+ lub 2 nowe zmiany w sekwencji T2)</li> </ul>
<b>Fingolimod</b>	
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>	<p>Do terapii fingolimodem w ramach PL kwalifikowani są pacjenci, którzy ukończyli 18 rok życia i u których zdiagnozowano RRMS w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonalda (2010), w tym ze stwierdzoną podczas kwalifikacji obecnością co najmniej 9 zmian w obrazie T2-zależnym lub co najmniej 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem. Dodatkowo pacjenci muszą wykazywać brak odpowiedzi na pełny, co najmniej roczny cykl terapii IFNB/PegIFNB 1A/octanem glatrameru/fumaranem dimetylu/teryflunomidem, definiowaną jako spełnienie poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 umiarkowanych rzutów wymagających leczenia sterydami (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub wzrost o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzutu po 6 mies. wymagający terapii sterydami (wzrost w EDSS większy niż w przypadku rzutu umiarkowanego) oraz</li> <li>• zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdych 12 mies. (&gt; 1 nowa zmiana Gd+ lub &gt; 2 nowych zmian w sekwencji T2).</li> </ul>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><u>Przeciwwskazania bezwzględne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (HIV, aktualne stosowanie leków immunosupresyjnych, zmniejszona odporność w wyn ku poprzedniej terapii immunosupresyjnej)</li> <li>• SPMS</li> <li>• Ciężkie/przewlekłe aktywne zakażenie (zapalenie wątroby, gruźlica), zdiagnozowane czynne choroby nowotworowe (wyjątek rak podstawnkomórkowy skóry), ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C wg Child-Pugh)</li> </ul>



Kategoria	Opis PL
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na fingolimod lub substancję pomocniczą</li> <li>• Niedokrwienność serca, choroba węzła zatokowego, wywiad w kierunku zawału serca oraz terapia lekami antyarytmicznymi klasy Ia/III</li> <li>• Nieprzebyta ospa wietrzna/brak szczepienia oraz brak obecności przeciwciał przeciwko ospie wietrznej i półpaśca</li> </ul> <p><u>Przeciwwskazania względne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blok II stopnia typu Mobitz II/blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia/blok zatokowo-przedsionkowy, istotne wydłużenie QT (CTc &gt; 470 msec. u kobiet/&gt; 450 msec. u mężczyzn)</li> <li>• Wywiad w kierunku objawowej bradykardii/nawracających omdleń/zastoinowej niewydolności krążenia/zatrzymania krążenia</li> <li>• Choroba naczyń mózgowych, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężki zespół bezdechu sennego, obrzęk płamki żółtej</li> <li>• Stosowanie leków przeciwaritmicznych/zwalniających rytm serca (beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego lub inne substancje mogące zwolnić akcję serca)</li> </ul>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>Wykluczenie z terapii fingolimodem w ramach PL następuje w przypadku: rezygnacji pacjenta, stwierdzenia ciąży, wykazania nieskuteczności leczenia (zdefiniowanej poniżej), utrzymującego się spadku liczby limfocytów &lt; 0,2x10<sup>9</sup>/l, wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i niepoddających się standardowemu postępowaniu oraz przejścia choroby w postać SPMS. Dodatkowo pacjent powinien zostać wyłączony z PL jeśli stwierdzono u niego zwiększoną i utrzymującą się aktywność aminotransferaz wątrobowych (&gt; 5xULN) lub zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy, niebędące wynikiem innego procesu chorobowego</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w PL</b></p>	<p>Jeśli podczas oceny skuteczności, przeprowadzanej po każdym pełnych 12 miesiącach, u pacjenta wykazano odpowiedź na leczenie fingolimodem, to taka terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy. <b>Łączny czas leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby zależy od decyzji lekarza.</b> W ramach PL dopuszcza się zmianę na lek o innym mechanizmie działania w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego. Zmiana lub przerwanie leczenia fingolimodem uzasadnione jest także w przypadku wykazania braku skuteczności leków tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przejścia choroby w SPMS;</li> <li>• wystąpienia 2 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥ 2 umiarkowanych rzutów wymagających leczenia serydami (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 mies. wymagający terapii serydami (wzrost w EDSS większy niż w przypadku rzutu umiarkowanego);</li> <li>○ progresja choroby mimo leczenia (utrzymujące się przez ≥ 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 2 pkt w EDSS, gdy skala do 3,5 lub ≥ 1 pkt EDSS, gdy skala od 4);</li> <li>○ zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies. (&gt; 1 nowa zmiana Gd+ lub &gt; 2 nowych zmian w sekwencji T2)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Kryteria przedłużenia terapii o kolejne 12 miesięcy</b></p>	<p>Terapię fingolimodem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy jeżeli zostaną spełnione 2 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak rzutów lub łagodne rzuty (wzrost o 0,5 pkt w skali EDSS w trakcie rzutu lub o 1 pkt w zakresie od 1 do 3 układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost o 1-2 pkt w skali EDSS w trakcie rzutu lub 2 pkt w ≥ 4 układów funkcjonalnych);</li> <li>• brak progresji choroby w ostatnim roku terapii (różnica w skali EDSS &lt; 1 pkt);</li> <li>• brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (maksymalnie 1 nowa zmiana Gd+ lub 2 nowe zmiany w sekwencji T2)</li> </ul>

## 5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu RRMS. Poszukiwano rekomendacji dotyczących okrelizumabu, natalizumabu oraz fingolimodu wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz agencje zagraniczne z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

## Okrelizumab

Dotychczas dwie agencje – PBAC i CADTH opublikowały rekomendacje dotyczące finansowania okrelizumabu – obydwie rekomendacje są pozytywne. PBAC pozytywnie odnosi się do finansowania leczenia okrelizumabem u pacjentów z RRMS w ramach programu lekowego. Agencja przewiduje, że okrelizumab może zastąpić wszystkie obecnie refundowane leki stosowane u pacjentów z RRMS. [129] CADTH również pozytywnie zarekomendował finansowanie okrelizumabu u pacjentów z aktywnym RRMS pod warunkiem zagwarantowania pacjentowi opieki specjalisty z doświadczeniem w obszarze MS oraz redukcji ceny. [130]

Agencje NICE oraz NHS Scotland są w trakcie przygotowywania rekomendacji dotyczących finansowania terapii okrelizumabem w leczeniu RRMS.

## Natalizumab

Pięć agencji pozytywnie odnosi się do finansowania natalizumabu: HAS, NICE, PBAC, NHS Scotland oraz AOTMiT. Agencje AOTMiT i HAS rekomendują finansowanie natalizumabu w populacji pacjentów z HAD oraz RES, a NICE i NHS Scotland wyłącznie wśród pacjentów z RES. Agencja PBAC rekomenduje finansowanie natalizumabu w populacji ogólnej pacjentów chorych na RRMS. [131–136] Odnaleziono również dwie rekomendacje negatywne– CADTH nie zaleca finansowania natalizumabu u pacjentów z RRMS (z powodu niedostatecznych dowodów naukowych oraz wysokich kosztów), a NHS Scotland nie rekomenduje refundacji tego leku w populacji pacjentów z HAD, ze względu na brak wykazania korzyści ekonomicznej w stosunku do istniejących terapii. [137, 138].

## Fingolimod

Wszystkie agencje pozytywnie rekomendują finansowanie fingolimodu w terapii RRMS. Zalecenia NICE obejmują populację dorosłych pacjentów z HAD, u których utrzymuje/zwiększa się wskaźnik nawrotów choroby lub, u których występują ciężkie nawroty w porównaniu z poprzednim rokiem oraz pomimo leczenia IFNB. [139] Rekomendacje NHS Scotland obejmują również populację dorosłych chorych z HAD leczonych co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. [140] Agencja NICE warunkuje pozytywną opinię utrzymaniem ceny leku na uzgodnionym poziomie, natomiast NHS Scotland zaznacza, iż finansowanie leku jest zależne od ceny leku, która nie powinna być wyższa od ceny obowiązującej w ramach Programu Dostępu Pacjenta (ang. Patient Access Scheme). Francuska agencja rekomenduje z kolei finansowanie fingolimodu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. w populacji pacjentów z HAD oraz RES. [141] CADTH pozytywnie odnosi się do finansowania fingolimodu wśród pacjentów z RRMS, którzy spełniają następujące kryteria:

- niepowodzenie pełnego i odpowiedniego kursu leczenia co najmniej jednym IFNB;
- co najmniej dwa nawroty choroby w ciągu ostatniego roku prowadzące do pogorszenia niesprawności;

- znaczące zmiany w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MR lub co najmniej jedna nowa zmiana GD+. [142]

PBAC zaleca finansowanie fingolimodu w warunkach ambulatoryjnych w populacji pacjentów z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej dwóch udokumentowanych rzutów choroby prowadzących do dysfunkcji neurologicznych. [143] Polska agencja AOTMiT opublikowała trzy dokumenty pozytywnie odnoszące się do finansowania terapii fingolimodem, dotyczące zarówno populacji RES jak i po niepowodzeniu I linii leczenia. Wg Agencji refundowanie tego leku w ramach programu lekowego jest zasadne pod warunkiem wdrożenia okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem pozostałych technologii opcjonalnych. [144–146]

Zestawienie wszystkich rekomendacji finansowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12**  
**Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii RRMS**

Lek	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	CADTH	PBAC
okrelizumab	-	WP	WP	-	R	R
natalizumab	R	R <sup>a</sup>	R <sup>a</sup> / NR <sup>b</sup>	R	NR	R
fingolimod	R	R	R <sup>b</sup>	R	R <sup>b</sup>	R

a) rekomendacja dotyczy wyłącznie I linii leczenia

b) rekomendacja dotyczy wyłącznie II linii leczenia

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje; WP – w przygotowaniu

## 6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

Na podstawie danych zawartych w sprawozdaniach z działalności NFZ ustalono, że w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” natalizumabem leczono 357 pacjentów w 2016 roku oraz 402 chorych w 2017 roku, natomiast fingolimodem we wspomnianych latach leczono odpowiednio 634 i 719 pacjentów (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Liczba pacjentów przyjmujących leki natalizumab lub fingolimod w ramach programu lekowego B.46 [147, 148]

Lek	Liczba pacjentów przyjmujących leki w programie	
	2016	2017
Natalizumab	357	402
Fingolimod	634	719

## 7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

Celem wstępnej analizy klinicznej było oszacowanie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej okrelizumabu oraz potencjalnych komparatorów, co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz HTA.

W ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano badań RCT oceniających skuteczność okrelizumabu, fingolimodu oraz natalizumabu u dorosłych pacjentów z RRMS. Poszukiwano badań raportujących częstość rzutów MS lub/i progresję niepełnosprawności.

W toku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 badań RCT, w tym:

- 2 badania dla okrelizumabu
- 4 badania dla fingolimodu
- 3 badania dla natalizumabu

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań. (Tabela 14)

**Tabela 14.**  
Charakterystyka badań zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Porównanie	Nb vs Nk	OI. [tyg]	Wcześniej leczeni DMT [%]
<b>Okrelizumab</b>					
<b>OPERA I</b>	RCT, DB	OKR vs IFNB-1a-SC	410 vs 411	96	26 vs 29
<b>OPERA II</b>	RCT, DB	OKR vs IFNB-1a-SC	417 vs 418	96	27 vs 25
<b>Fingolimod</b>					
<b>FREEDOMS</b>	RCT, DB	FIN vs PLC	425 vs 418	96	43 vs 40
<b>FREEDOMS II</b>	RCT, DB	FIN vs PLC	358 vs 355	96	74 vs 73
<b>TRANSFORMS</b>	RCT, DB	FIN vs IFNB-1a-IM	431 vs 435	48	55 vs 56
<b>GOLDEN</b>	RCT, SB	FIN vs IFNB-1b-SC	80 vs 28	72	52 vs 46
<b>Natalizumab</b>					
<b>AFFIRM</b>	RCT, DB	NAT vs PLC	627 vs 315	116	0
<b>SENTINEL</b>	RCT, DB	NAT+IFNB vs IFNB+PLC	589 vs 582	116	100
<b>Saida 2017 [149]</b>	RCT, DB	NAT vs PLC	47 vs 47	24	91 vs 85

Odnalezione badania RCT dla okrelizumabu (OPERA I i II) zaprojektowano jako podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii OKR względem IFNB-1a-SC w populacji pacjentów z RRMS. Pacjentów przydzielono do jednej z grup: 600 mg OKR co 24 tygodnie lub IFNB-1a-SC w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu. Łącznie zrandomizowano 1656 pacjentów, w tym

821 w badaniu OPERA I oraz 835 w badaniu OPERA II. W badaniach uczestniczyli pacjenci uprzednio nieleczeni oraz leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), przy czym odsetek pacjentów wcześniej poddanych terapii DMT w badaniu OPERA I wynosił 27,5% a w badaniu OPERA II – 26%. Wyniki badań OPERA I i OPERA II raportowano dla populacji ogólnej oraz dla subpopulacji w zależności od wcześniejszego leczenia i aktywności MS. Wyodrębniono trzy podgrupy zbliżone do populacji docelowej niniejszej analizy – 1) pacjentów z chorobą aktywną pomimo leczenia oraz 2) pacjentów z chorobą wysoce aktywną (HAD) pomimo leczenia, 3) wszystkich pacjentów wcześniej leczonych. Okres interwencji w obu badaniach wynosił 96 tygodni, po którym obserwowano pacjentów przez minimum 48 tygodni w celu monitorowania bezpieczeństwa.

Odnaleziono również 4 badania RCT w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii FIN w populacji pacjentów z RRSM porównaniu do PLC (FREEDOMS I i FREEDOMS II), IFNB-1a-IM (TRANSFORMS) oraz do IFNB-1b-SC (GOLDEN). Większość z nich (FREEDOMS I, FREEDOMS II oraz TRANSFORMS) charakteryzowała się wysoką jakością metodologiczną (badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem), dużą próbą (>350 pacjentów w każdej z grup) oraz odpowiednio długim okresem obserwacji (>48 tyg.). We wszystkich badaniach dotyczących FIN pacjenci wcześniej leczeni DMT stanowili odsetek od 40–74%.

W ramach przeszukania odnaleziono także 3 badania RCT dotyczące natalizumabu. Wszystkie stanowiły randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne. Dwa z nich (AFFIRM i Saida 2017) dotyczyły porównania NAT vs PLC. Z kolei w badaniu SENTINEL pacjenci w grupie badanej stosowali leczenie skojarzone NAT + IFNB, co uniemożliwia wnioskowanie o skuteczności natalizumabu jako samodzielnego leku w RRMS. Badanie AFFIRM charakteryzowało się dużą próbą (942 pacjentów), aczkolwiek 100% populacji tego badania stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni DMT, co jest sprzeczne z populacją docelową niniejszej analizy. Badanie Saida 2017 przeprowadzone było w populacji japońskiej, na niewielkiej próbie (94 pacjentów), w większości osób uprzednio leczonych DMT (>85%). Interwencje w ramach tego badania podawano przez 24 tygodnie, co jest okresem wyraźnie krótszym w porównaniu do pozostałych badań (4-krotnie krótszym w stosunku do badań dotyczących okrelizumabu), co stanowi poważne ograniczenie metodologiczne.

## 8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 8.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizach HTA będą stanowili dorośli pacjenci z RRMS (z rozpoznaniem opartym na kryteriach McDonalda z 2017 r.), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylovanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF) lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna:

- wystąpienie 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

### 8.2. Interwencja

Ocenianą interwencją będzie preparat Ocrevus w schemacie podawania zgodnym z aktualną ChPL, tj. 600 mg w infuzji dożylniej raz na 24 tygodnie, po podaniu 2 dawek inicjujących. Schemat dawkowania znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.  
Dawkowanie preparatu Ocrevus

Infuzje	Dawka i objętość <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

### 8.3. Komparatory

Komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA w populacji docelowej obejmującej pacjentów z aktywnym RRMS pomimo leczenia będzie fingolimod w dawkowaniu zgodnym z ChPL,

tj. kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę (szczegółowe uzasadnienie znajduje się w Rozdz. 9).

Mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów porównujących okrelizumab z fingolimodem oraz brak badań porównujących oba leki względem tej samej technologii referencyjnej, porównanie pośrednie pomiędzy ocenianymi interwencjami wymagało będzie przeprowadzenia metaanalizy sieciowej. W celu umożliwienia utworzenia porównań w obrębie metaanalizy sieciowej w analizie klinicznej uwzględnione zostaną również badania oceniające inne preparaty, o ile pozwolą na przeprowadzenia wnioskowanie pośredniego pomiędzy okrelizumabem oraz fingolimodem.

## 8.4. Punkty końcowe

Analiza skuteczności klinicznej zostanie oparta o punkty końcowe o wysokiej istotności klinicznej odzwierciedlających stan sprawności pacjentów oraz częstość rzutów choroby, które w sposób bezpośredni wpływają na pogorszenie stanu zdrowia i jakości życia chorego na RRMS. Zalecenia EMA odnoszące się do projektowania badań dotyczących terapii MS oraz konsensus ekspertów klinicznych z całego świata wskazują, 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 przeciw RRMS. [4, 59] Wiarygodna ocena CDP wymaga przeprowadzenia dwóch, oddalonych w czasie pomiarów stopnia sprawności. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi EMA okres pomiędzy pomiarami powinien wynosić  $\geq 6$  miesięcy (24 tygodnie). [59] Tak długi okres czasu minimalizuje ryzyko zaburzenia oceny zmiany stopnia sprawności pacjenta na skutek niepełnej remisji po rzucie choroby lub 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 tygodni (CDP24). Dodatkowo w analizie skuteczności ocenie podlegać będzie również parametr CDP12 odzwierciedlający ryzyko pogorszenia stanu zdrowia przy założeniu 12-tygodniowego odstępu pomiędzy pomiarami, oraz drugi parametr oceniający sprawność pacjenta tj. utrwalona poprawa sprawności trwająca przez 12 tyg.

Zgodnie z wytycznymi EMA średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR) stanowi akceptowalny parametr w ocenie skuteczności. Ograniczeniem ARR są natomiast trudności w diagnostyce rzutów choroby, gdyż pogorszenie stanu zdrowia wynikające z infekcji, przegrzania lub stresu może być mylnie zakwalifikowane jako nawrót choroby. [59] Ponadto istotny wpływ na poprawność oceny ARR może mieć również utrzymanie podwójnego zaślepienia w trakcie badania, gdyż w przypadku odsłepienia pacjenci otrzymujący placebo mogą wykazywać tendencje do częstszego raportowania nawrotów choroby niż osoby otrzymujące aktywne leczenie. [4] Mając na uwadze powyższe ARR będzie oceniany jako dodatkowy parametr w ocenie skuteczności pomiędzy interwencjami.

Profil skuteczności okrelizumabu scharakteryzowany zostanie również w odniesieniu do innych parametrów odnoszących się do oceny pogorszenia sprawności (np.: średnia zmiana EDSS) lub



wyników opartych na obrazowaniu MRI. Wymienione parametry posiadają niższą siłę rekomendacji, mniejszą wartość dowodową i/lub nie odzwierciedlają w sposób bezpośredni stanu klinicznego pacjenta, stąd stanowią będą jedynie dodatkowe mierniki skuteczności. Ponadto ze względu na różnice w sposobie raportowania pomiędzy badaniami oraz niepełne raportowanie wyników nie zostaną uwzględnione w ramach porównania pośredniego tj. do wnioskowania odnośnie efektywności okrelizumabu względem wybranej technologii referencyjnej (FIN).

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz technologii referencyjnej zostanie scharakteryzowany w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, a także wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz z podziałem na poszczególne zdarzenia. W ramach ilościowego porównania pośredniego obie interwencje porównane zostaną w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego przerwania udziału w badaniu.

Podsumowując parametrami ocenianymi w analizie klinicznej w ramach ilościowego porównania pośredniego będą:

- w ocenie skuteczności klinicznej:
  - CDP24
  - CDP12
  - ARR
- w ocenie profilu bezpieczeństwa:
  - przedwczesne przerwanie udziału w badaniu bez względu na przyczynę.

Ponadto skuteczność okrelizumabu zostanie scharakteryzowana w odniesieniu do:

- średniej zmiany EDSS,
- wyników opartych na obrazowaniu MRI, w tym zmian w sekwencji T1 oraz T2, objętości mózgu i in.,
- prawdopodobieństwa braku oznak aktywności choroby (NEDA).

Profil bezpieczeństwa obu terapii zostanie scharakteryzowany w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- działań niepożądanych, w tym:
  - ogółem,
  - z podziałem na poszczególne zdarzenia,
  - ciężkich działań niepożądanych.
- przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, w tym:
  - ogółem,
  - z powodu działań niepożądanych.

## 8.5. Metodologia

### 8.5.1. Okres obserwacji

RRMS jest schorzeniem charakteryzującym się narastaniem stopnia niesprawności na skutek powtarzających się nawrotów chorobowych. W ocenie efektywności klinicznej terapii przeciw RRMS należy mieć na uwadze, iż aktywność choroby, w tym częstotliwość nawrotów, a w konsekwencji również 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 [59] 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. [150, 151] Mając na uwadze powyższe oraz ograniczoną dostępność badań prowadzonych w długim, kilkuletnim okresie obserwacji, do niniejszej analizy włączone zostaną badania, w których okres obserwacji wynosił  $\geq 48$  tygodni.

### 8.5.2. Podwójne zaślepienie

Punkty końcowe służące powszechnie do oceny aktywności i progresji choroby zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej mają istotne znaczenie dla pacjenta, ale nie posiadają w pełni obiektywnego charakteru, stąd ich ocena może ulegać zaburzeniu na skutek szeregu czynników subiektywnych, takich jak aktualne samopoczucie pacjenta, postrzeganie własnego stanu zdrowia, czy subiektywna ocena skuteczności otrzymywanej terapii itp. [4, 59] Badania wykazały również, iż sama ocena z wykorzystaniem skali EDSS cechuje się ograniczoną wiarygodnością i umiarkowaną spójnością pomiędzy oceniającymi. Odsetek osób uzyskujących CDP może się różnić się nawet do 40% w ocenie różnych badaczy. [150–152] Podobnie ocena rzutów choroby może zostać zaburzona poprzez okresowe pogorszenie stanów zdrowia nie związane z MS. [59] Mając na uwadze powyższe zarówno wytyczne EMA, jak i eksperci kliniczni podkreślają, iż ocena porównawcza efektywności terapii przeciw RRMS powinna się odbywać w oparciu o badania podwójnie zaślepienie, gdyż taka metodologia ogranicza wpływ czynników subiektywnych na ocenę efektywności terapii. [59, 153] Wpływ braku zaślepienia na oszacowanie efektu terapii ilustrują wyniki badania RCT porównującego skuteczność terapii opartej na cyklofosfamidzie względem placebo u chorych na MS, w którym istotną statystycznie korzyść aktywnej terapii wykazano jedynie w ocenie niez zaślepiionych badaczy, podczas gdy ocena przeprowadzona przez zaślepioną grupę oceniających nie wykazała korzyści ze stosowania cyklofosfamidu. [154] (Tabela 16)

Tabela 16.  
Wpływ zaślepienia badaczy na porównanie terapii aktywnej i PLC [154]

Punkt czasowy oceny (n pacjentów)	Wartość p (terapia aktywna vs PLC)	
	Badacze zaślepieni	Badacze niez zaślepieni
6 mies. (165)	0,246	<b>0,047</b>
12 mies. (144)	0,086	<b>0,004</b>
18 mies. (108)	0,106	0,072
24 mies. (91)	0,201	<b>0,031</b>
30,4 mies. (165)	0,990	0,590

Mając na uwadze powyższe argumenty zasadne wydaje się przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej badanej interwencji przede wszystkim w oparciu o badania najwyższej jakości, tj. podwójnie zaślepienie próby kliniczne, w których ani pacjenci ani zespoły oceniające nie były świadome przyjmowanej terapii. Należy jednak mieć na uwadze, iż w niektórych przypadkach zastosowanie podwójnego zaślepienia i jego utrzymanie w trakcie badania może być utrudnione lub wręcz niemożliwe z uwagi na istotne czynniki różnicujące oceniane interwencje w odniesieniu do np.: schematu dawkowania, drogi podania, czy profilu działań niepożądanych. W niektórych przypadkach zastosowanie podwójnego zaślepienia może również budzić wątpliwości etyczne, gdy przyjmowane leki charakteryzują się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa i konieczne jest ściśle monitorowanie stanu zdrowia chorego oraz niezwłoczne podejmowanie odpowiednich kroków w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Mając na uwadze powyższe w ramach niniejszej analizy klinicznej w:

- **wariancie podstawowym** przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie w oparciu o badania najwyższej jakości, tj. RCT z podwójnym zaślepieniem. Próby klinicznej o niższej wiarygodności, tj. badania RCT z pojedynczym zaślepieniem lub bez zaślepienia uwzględnione zostaną jedynie w przypadku braku możliwości utworzenia sieci połączeń w metaanalizie sieciowej (w ilości niezbędnej do stworzenia sieci),
- **analizie wrażliwości** uwzględnione zostaną wszystkie badania RCT bez względu na obecność podwójnego zaślepienia.

## 9. 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 [155] 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.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej, tj. u pacjentów z wysoką aktywnością RRMS pomimo leczenia I linii, najczęściej zalecają terapie fingolimodem lub natalizumabem [58, 101–106, 108–111, 113, 114]. Pojedyncze opracowania wskazują również na możliwość stosowania alemtuzumabu lub mitoksantronu [58, 102, 104, 106, 110, 113]

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W ramach programu lekowego PL. B.46 pacjenci po niepowodzeniu z aktywną postacią RRMS pomimo terapii I linii mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem fingolimodu lub natalizumabu. Terapie te w praktyce klinicznej będą zastępowane przez ocenianą interwencję, przez co stanowią potencjalne technologie referencyjne w analizie klinicznej.

Ponadto wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, iż zarówno badana technologia, jak i fingolimod oraz natalizumab oceniane były w badaniach RCT z podwójnym zaślepieniem, przy czym pacjenci z historią wcześniejszego leczenia włączani byli jedynie do badań oceniających okrelizumab oraz fingolimod. Badanie porównujące natalizumab z PLC przeprowadzone zostało wyłącznie wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, stąd brak jest dowodów pozwalających na oszacowanie potencjalnego wpływu wcześniejszego leczenia na efekt kliniczny natalizumabu.

Dodatkowo, należy podkreślić, iż ze stosowaniem natalizumabu wiąże się ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – oportunistycznego zakażenia wirusowego mózgu, które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Udowodniono, że najbardziej narażeni na wystąpienie PML są pacjenci, u których wykryto obecność przeciwciał przeciw wirusowi JCV (którego aktywacja związana jest z rozwojem PML), a także pacjenci leczeni natalizumabem dłużej niż 2 lata. Wysokie ryzyko PML obserwuje się ponadto u pacjentów z historią wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego. Z tego względu leczenie natalizumabem ograniczone jest do populacji pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV oraz do chorych nieleczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi. Ponadto po 2 latach terapii natalizumabem indywidualnie rozważa się stosunek korzyści do ryzyka związanego z dalszym leczeniem. Ze względu na powyższe, natalizumab jest lekiem zarezerwowanym wyłącznie dla najcięższych przypadków MS.

Profil działania okrelizumabu sprawia, że jest on głównie alternatywą dla fingolimodu, który ponadto nie jest związany z ograniczeniami w stosowaniu jak wyżej wymieniony natalizumab.

Powyższe przekłada się na aktualną praktykę kliniczną. Obecnie w ramach programu B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” o wiele częściej stosowanym lekiem jest fingolimod. Zarówno w roku 2016, jak i 2017 roku otrzymało go znacznie więcej pacjentów (odpowiednio 634 i 719 pacjentów) niż natalizumab (odpowiednio 357 i 402 pacjentów) Warto zaznaczyć, że podane liczby w przypadku natalizumabu są zawyżone, gdyż poza populacją pacjentów po niepowodzeniu leczenia, dotyczą także pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS.

Mając na uwadze powyższe, jako technologię referencyjną dla okrelizumabu w ramach analiz HTA wybrano fingolimod, gdyż jest to lek rekomendowany do stosowania w populacji zbliżonej do docelowej przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, finansowany aktualnie ze środków publicznych w Polsce, często stosowany w praktyce klinicznej oraz posiadający udowodnioną skuteczność w badaniach najwyższej jakości uwzględniających pacjentów z historią wcześniejszego leczenia.

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności okrelizumabu w terapii pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), fumanem dimetylu (DMF) lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna oraz porównanie go ze wskazanym komparatorem. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych terapii będzie oparta o odnalezione badania, a także zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA i URPL.

### 10.2. 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 oraz częstość rzutów, 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 niepełnosprawnością 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 analizy 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.

### 10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona zostanie w populacji docelowej pacjentów zgodnej z populacją docelową uwzględnioną w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej. Analiza przeprowadzona zostanie z perspektywy płatnika publicznego, łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki a także z perspektywy społecznej. Horyzont czasowy analizy obejmie minimum dwa lata.

Liczebność populacji docelowej oszacowana będzie przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych. W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane polskie, zaś w przypadku ich braku poszukiwane będą dane zagraniczne. W analizie zostaną ponadto wykorzystane dane NFZ dotyczące stosowania terapii, których niepowodzenie jest warunkiem możliwości leczenia z zastosowaniem okrelizumabu zgodnie z projektem programu lekowego (interferon beta, pegylowany interferon beta 1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu lub teryflunomid). Dane o rzeczywistym stosowaniu terapii pierwszej linii zestawione zostaną z parametrami efektywności poszczególnych preparatów. W analizie wykorzystane zostaną ponadto dane dotyczące praktyki leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych uzyskane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów zajmujących się terapią pacjentów z populacji docelowej. Badanie ankietowe wykorzystane zostanie ponadto w ocenie przyszłego rozpowszechnienia okrelizumabu. Wyniki analizy przedstawione zostaną w postaci wydatków całkowitych ponoszonych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, zakładającym brak zmian w zakresie finansowania leczenia stwardnienia rozsianego ze środków publicznych, oraz w scenariuszu nowym, w którym założone zostanie objęcie refundacją okrelizumabu w populacji docelowej. W analizie wyznaczone zostaną wydatki inkrementalne, stanowiące różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a scenariuszu istniejącym, oznaczające wysokość dodatkowych nakładów lub oszczędności, jakie zostaną wygenerowane poprzez objęcie refundacją okrelizumabu w analizowanej populacji docelowej.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. (2005) Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 1(3):92–98.
  2. 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.
  3. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Nowozdiagnozowani na stwardnienie rozsiane - Fakty. Dostęp: [https://dane.ptsr.org.pl/images/uploaded/menu2/347/attch/Nowozdiagnozowani-Fakty\\_SM.pdf](https://dane.ptsr.org.pl/images/uploaded/menu2/347/attch/Nowozdiagnozowani-Fakty_SM.pdf).
  4. Waubant EL, Goodkin DE. (1996) Assessing Efficacy in Clinical Trials of Treatments for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 6(6):462–473.
  5. 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.
  6. Ministerstwo Zdrowia. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#!/legalact/2018/13/>.
- 
8. Multiple Sclerosis International Federation 2013. (2013) Atlas of MS 2013 - mapping multiple sclerosis around the world.
  9. 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.
  10. Krzysztof Selmaj. (2005) Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Via Medica*.
  11. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. (2009) Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult. Scler.* 15(5):627–631.
  12. (2012) Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet Neurol* 11(10):835.
  13. 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>.
  14. 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](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf).
  15. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91–97.
  16. 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):.
  17. 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>.
  18. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 51(1):82–85.
  19. Broła W. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol* 2017 17(1):5–14.
  20. ChPL Gilenya (fingolimod). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
  21. 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-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
  22. Kazibutowska Z. (2008) Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsiałym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 4(supl. A):46–47.
  23. Bartosik-Psujek H. (2014) Aktualny model immunopatogenezy stwardnienia rozsianego – nowe możliwości terapeutyczne. *Aktualności Neurologiczne* 14(2):117–123.
  24. Losy J. (2009) Rola czynników immunologicznych i zapalnych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 5(4):159–165.
  25. Nylander A, Hafler DA. (2012) Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest.* 122(4):1180–1188.



26. Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Weber MS. (2013) Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord* 6(3):161–173.
27. 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.
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. *Disseminated sclerosis in Denmark: prevalence and geographical distribution. Copenhagen, J. Jorgensen, 1956.*
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*:9-12-14.
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. Goodin DS. (2014) The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 122:231–266.
42. Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.
43. Wender M. *Choroby demielinizacyjne. W: Podstawy kliniczne neurologii dla studentów medycyny, Mazur R., Kozubski W., Prusiński A. (Red.). Warszawa 1998.*
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Bartosik-Psujek. (2012) Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Via Medica* 8(2):76–83.
52. M. Siger. (2006) Diagnostyka stwardnienia rozsianego metod<sup>1</sup> rezonansu magnetycznego. *Via Medica* 2(1):48–56.
53. L. Nancy. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie* 7(5):35–43.
54. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Kryteria diagnostyczne. Dostęp: [https://www.ptsr.org.pl/kryteria\\_diagnostyczne,338.asp](https://www.ptsr.org.pl/kryteria_diagnostyczne,338.asp).

55. 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.
56. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, i in. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17(2):162–173.
57. Rottlaender A, Kuerten S. (2015) Steppchild or Prodigy? Neuroprotection in Multiple Sclerosis (MS) Research. *Int J Mol Sci* 16(7):14850–14865.
58. 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.
59. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf).
60. Multiple Sclerosis Trust. (2016) Expanded Disability Status Scale (EDSS). Dostęp: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss>.
61. Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452.
62. National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Dostęp: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
63. 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.
64. 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.
65. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. (2017) Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 31(3):217–236.
66. Krupp LB. (2003) Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 17(4):225–234.
67. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61(11):1528–1532.
74. 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.
75. 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.
76. Bonek R, Maciejek Z. (2009) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9:116–125.
77. 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.
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. 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.

80. Maciejek W. Stwardnienie rozsiane- Objawy kliniczne i przebieg choroby *Stwardnienie rozsiane* Lublin 2013.
81. 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.
82. 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.
83. Amato MP, Ponziani G. (2000) A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 21(4 Suppl 2):S831-838.
84. (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>.
85. Mowry EM. (2012) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego: wczesne czynniki prognostyczne. *Neurologia po Dyplomie* 7(3):17–25.
86. H. Bartosik-Psujek. (2009) Aktualne zasady terapii stwardnienia rozsianego. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):126–131.
87. Coles A. (2015) Newer therapies for multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology* 18(5):30.
88. Rieckmann P. (2009) Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 277 Suppl 1:S42-45.
89. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen H-C, Zamvil SS, i in. (2016) Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann. Neurol.* 80(4):499–510.
90. Krzysztof Selmaj. (2005) Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. *Via Medica* 1(3):118–123.
91. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Betaferon (IFN-beta). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/Betaferon.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/Betaferon.pdf).
92. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tedfidera (fumaran dimetylu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf).
93. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozsianego. Dostępne leki immunomodulujące. Dostęp: [https://www.ptsr.org.pl/dostepne\\_leki\\_immunomodulujace,404.asp](https://www.ptsr.org.pl/dostepne_leki_immunomodulujace,404.asp).
94. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Aubagio (teryflunomid). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx\\_126472\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130826126472/anx_126472_pl.pdf).
95. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Glienya (fingolimod). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
96. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf).
97. EMA. ChPL Ocrevus (okrelizumab).
98. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3):221–234.
99. Polskie Towrzystwo Stwardnienia Rozsianego. Leczenie immunosupresyjne. Dostęp: [https://www.ptsr.org.pl/leczenie\\_immunosupresyjne,381.asp](https://www.ptsr.org.pl/leczenie_immunosupresyjne,381.asp).
- 100.ECTRIMS/EAN.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 25(2):215–237.
101. (2017) Wytyczne NICE: Disease-modifying therapies for multiple sclerosis.
102. 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.
103. (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](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf).
104. Gallo P, Van Wijmeersch B, ParadigmMS Group. (2015) Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur. J. Neurol.* 22 Suppl 2:14–21.
105. (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>.
106. (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-ll\\_kap4-diagnostik\\_20140813.pdf](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/01/dgn-kknms_ms-ll_kap4-diagnostik_20140813.pdf).

107. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, Buzó R, Corona T, Cristiano E, Gracia F, Bonitto JG, Macías MA, Soto A, Vizcarra D, Freedman MS. (2014) Management of relapsing–remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *Journal of the Neurological Sciences* 339(1):196–206.
108. (2013) Wytyczne CADTH: Recommendations for Drug Therapies for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis.
109. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, Morgenthau D, Lapierre 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.
110. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, 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.
111. Giampaolo D, Bhigjee A, Retief C, Isaacs M, Britz M, Opperman D, Govender R, van Rensburg M, 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.
112. Dubinsky R. (2011) Wytyczne AAN: AAN Pocket Guidelines- Summaries of AAN Evidence-based Guidelines. AAN.
113. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, Inshasi J, Hashem S, Alsharoqi I, Sahraian M, Khoury S, Alkawi Z, Koussa S, Zakaria M, Al Khaburi J, Alsaadi T, i in. (2015) Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). *Curr Med Res Opin* 31(7):1349–1361.
114. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, Buzó R, Corona T, Cristiano E, Gracia F, Bonitto JG, Macías MA, Soto A, Vizcarra D, Freedman MS. (2014) Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J. Neurol. Sci.* 339(1–2):196–206.
115. EMA. Oświadczenie o wycofaniu leku Zinbryta (daklizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Zinbryta\\_20\\_march\\_2018/Under\\_evaluation/WC500245166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zinbryta_20_march_2018/Under_evaluation/WC500245166.pdf).
116. URPL. (2017) Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej - Załącznik nr 1 do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 31 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (poz. 39). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-31-marca-2017-r-w-sprawie-urz%C4%99dowego-wykazu-produkt%C3%B3w-leczniczych>.
117. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex (interferon beta-1a). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf).
118. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif (interferon beta-1a). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135499/anx\\_135499\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135499/anx_135499_pl.pdf).
119. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Betaferon (interferon beta-1b). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx\\_135903\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx_135903_pl.pdf).
120. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Extavia (interferon beta-1b). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx\\_135903\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx_135903_pl.pdf).
121. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad (kladrybina). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx\\_138481\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_pl.pdf).
122. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegrudy (Peginterferon beta-1a). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx\\_129034\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_pl.pdf).
123. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf).
124. ChPL Tysabri (natalizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
125. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone 20mg (octan glatirameru).
126. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone 40mg (octan glatirameru). Dostęp: [https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Copaxone\\_40mg.pdf](https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Copaxone_40mg.pdf).
127. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord (mitoksantron). Dostęp: [https://www.accord-healthcare.pl/system/products/attachments/000/000/293/original/Mitoxantron\\_Accord\\_SPC\\_clean.pdf?1483052383](https://www.accord-healthcare.pl/system/products/attachments/000/000/293/original/Mitoxantron_Accord_SPC_clean.pdf?1483052383).
128. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe (mitoksantron). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc15746/mitoxantron-ap-dokument.pdf>.

129. Rekomendacja finansowa\_PBAC. Okrelizumab. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf>.
130. CADTH. (2017) Rekomednacja finansowa CADTH Ocrelizumab. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519\\_Ocrevus\\_RMS\\_complete\\_Nov-23-17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf).
131. Rekomendacja finansowa PBAC. Natalizumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-11/positive-recommendations>.
132. (2013) Rekomendacja finansowa AOTMiT. Natalizumab (1). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/104/REK/RP\\_1\\_2013\\_Tysabri.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/REK/RP_1_2013_Tysabri.pdf).
133. (2016) Rekomendacja finansowa AOTMiT. Natalizumab (2). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/087/REK/RP\\_31\\_2016\\_Tysabri\\_zolta.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/REK/RP_31_2016_Tysabri_zolta.pdf).
134. Rekomendacja finansowa\_NICE. Natalizumab. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>.
135. Rekomendacja finansowa\_HAS. Natalizumab. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct\\_3657\\_tysabri\\_ang.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3657_tysabri_ang.pdf).
136. Rekomendacja finansowa\_NHS Scotland. Natalizumab (2). Dostęp: [http://scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab\\_300mg\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Tysabri\\_\\_Resubmission\\_FINAL\\_August\\_2007\\_for\\_website.pdf](http://scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri__Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf).
137. Rekomendacja finansowa NHS Scotland. Natalizumab. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M\\_Scottish\\_Medicine\\_Consortium\\_Web\\_Data\\_Audit\\_advice\\_Advice\\_by\\_Year\\_2014\\_No.6\\_-\\_June\\_2014\\_natalizumab\\_\\_Tysabri\\_\\_Non\\_Submission\\_FINAL\\_May\\_2014\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_natalizumab__Tysabri__Non_Submission_FINAL_May_2014_for_website.pdf).
138. Rekomendacja finansowa CADTH. Natalizumab. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tysabri\\_e\\_April-26-2007.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri_e_April-26-2007.pdf).
139. Rekomendacja finansowa\_NICE. Fingolimod. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82600491525829>.
140. Rekomendacja finansowa\_NHS Scotland. Fingolimod. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_\\_Gilenya\\_\\_FINAL\\_March\\_2015\\_Amended\\_070415\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod__Gilenya__FINAL_March_2015_Amended_070415_for_website.pdf).
141. Rekomendacja finansowa\_HAS. Fingolimod. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15553\\_GILENYA\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15553.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15553_GILENYA_PIS_RI_Avis2_CT15553.pdf).
142. Rekomendacja finansowa\_CADTH. Fingolimod. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Gilenya\\_Nov-18-11\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Gilenya_Nov-18-11_e.pdf).
143. Rekomendacja finansowa\_PBAC. Fingolimod. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf>.
144. Rekomendacja finansowa\_AOTMiT. Fingolimod (1). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/REK/RP\\_76\\_2012\\_Gilenya.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf).
145. Rekomendacja finansowa\_AOTMiT. Fingolimod (2). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/098/REK/RP\\_78\\_2015\\_Gilenya.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/REK/RP_78_2015_Gilenya.pdf).
146. AOTMiT. (2017) Rekomednacja finansowa\_AOTMiT. Fingolimod (3). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/REK/RP\\_77\\_2017\\_Gilenya.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/REK/RP_77_2017_Gilenya.pdf).
147. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2017) Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Załącznik: Tabele IV.3.2. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
148. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2018) Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik: Tabele IV.3. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
149. Saida T, Kira J-I, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, Tibung JT, Lucas N, Subramanyam M, Natalizumab Trial Principal Investigators. (2017) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 11:25–31.
150. Ebers GC, Heigenhauser L, Daumer M, Lederer C, Noseworthy JH. (2008) Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology* 71(9):624–631.
151. 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).

152. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R. (1992) Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 42(4):859–863.
153. Benatar M. (2002) Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 360(9343):1428; author reply 1428-1429.
154. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, Farquhar RE, Yetisir E, Roberts R. (2001) The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *NEUROLOGIE, Neurology*. 57(12 SUPPL. 5):
155. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

## 12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Przebieg choroby w zależności od postaci MS [4] .....	12
Rysunek 2. Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby [5] .....	13
Rysunek 3. Subpopulacje wyróżniane w ramach populacji RRMS [7].....	14
Rysunek 4. Średni czas do osiągnięcia niesprawności w zależności od postaci MS [79] .....	26
Rysunek 5 Schemat strategii stosowania leków DMT w RRMS [87] .....	29
Tabela 1. Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na MS w Polsce .....	15
Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia MS .....	19
Tabela 3. Podstawowe badania laboratoryjne w diagnostyce różnicowej MS [51] .....	20
Tabela 4 Zmodyfikowana w 2017 roku wersja kryteriów McDonald [56] .....	21
Tabela 5. Rozszerzona Skala Niesprawności (EDSS) [61] .....	23
Tabela 6. Czynniki prognostyczne w MS [80] .....	27
Tabela 7. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MS .....	33
Tabela 8. Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących leczenia RRMS .....	35
Tabela 9. Dawkowanie preparatu Ocrevus [97] .....	38
Tabela 10. Technologie lekowe finansowane u chorych z aktywnym RRMS pomimo leczenia [6] .....	55
Tabela 11. Zasady leczenia natalizumabem i fingolimodem pacjentów z aktywnym RRMS pomimo leczenia w ramach programu lekowego B.46 [6] .....	55
Tabela 12 Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania terapii RRMS .....	59
Tabela 13. Liczba pacjentów przyjmujących leki natalizumab lub fingolimod w ramach programu lekowego B.46 [147, 148].....	60
Tabela 14. Charakterystyka badań zakwalifikowanych do wstępnej analizy klinicznej.....	61
Tabela 15. Dawkowanie preparatu Ocrevus .....	63
Tabela 16. Wpływ zaślepienia badaczy na porównanie terapii aktywnej i PLC [154].....	67
Tabela 19 Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonald [55] .....	81

## ANEKS A.

### A.1. Definicje podgrup HAD oraz kryteria zmiany terapii

Organizacja	Definicje RES/HAD oraz kryteria zmiany terapii
PTN (2016)	<b>HAD:</b> brak odpowiedzi na pełen cykl leczenia trwający co najmniej 1 rok, min., 1 produktem DMT. <b>Brak odpowiedzi kwalifikujący do terapii II linii:</b> sytuacja, w której mimo rocznego leczenia utrzymuje się aktywność kliniczna i rezonansowa ( $\geq 1$ rzut choroby i $\geq 1$ nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu Gd lub 2 nowe zmiany T2-zależne)
AAP (2016)	<b>Kryteria zmiany terapii:</b> $\geq 1$ rzut, $\geq 2$ nowe zmiany w badaniu MRI lub zwiększona niepełnosprawność wykazana podczas badania, pomimo stosowania DMT przez ponad rok.
NICE (2015)	<b>HAD:</b> niezmieniona lub zwiększona częstotliwość rzutów lub występowanie ciężkich rzutów w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia IFNB
Towarzystwo Neurologów Brytyjskich (2015)	<b>HAD:</b> $\geq 1$ rzut w poprzednim roku i $\geq 1$ nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu Gd lub co najmniej 9 zmian T2-zależnych pomimo leczenia IFNB lub GA.
HAS (2015)	<b>HAD<sup>P</sup>:</b> $\geq 2$ rzuty w ciągu ostatnich 2 lat lub $\geq 1$ epizod demielinizacyjny z aktywnym stanem zapalnym wykazany podczas MRI, który wymaga leczenia kortykosteroidami dożylnymi.
ParadigMS (2015)	<b>HAD:</b> wysokie ryzyko nawrotu, wysoka ocena EDSS, spadek funkcji poznawczych, utrzymywanie się aktywnych zmian T2-zależnych lub $\geq 2$ nowe zmiany T-zależne <b>Kryteria zmiany terapii:</b> niedopuszczalna aktywność choroby pomimo terapii I linii, nieakceptowalne działania niepożądane, ryzyko zakażeń zagrażających życiu, i rozwój przeciwciał neutralizujących przeciwko IFNB lub NAT.
NHS England (2014)	<b>HAD:</b> niezmieniona lub zwiększona częstotliwość rzutów, lub występowanie poważnych rzutów choroby w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia IFNB.
DGN (2014)	<b>HAD:</b> brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie FN $\beta$ lub GA
Panel ekspertów w zakresie MS (2014)	<b>HAD:</b> pacjenci z ciężkim przebiegiem rzutów i wydłużającym się okresem regeneracji po rzutach <b>Kryteria zmiany terapii:</b> $\geq 1$ rzut w pierwszym roku leczenia, lub jeden ciężki rzut po którym powrót do zdrowia był niekompletny w ciągu 6 miesięcy, istotne zmiany w punktacji EDSS, nowe zmiany na obrazie MRI.
CADTH (2013)	bd
Grupa Robocza Canadian MS (2013)	<b>Pacjenci wysokiego ryzyka RRMS:</b> ciężkie nawroty choroby definiowane jako $\geq 1$ umiarkowany lub ciężki rzut, wymagające terapii steroidowej/hospitalizacji, mające poważny wpływ na codzienne aktywności życiowe, wpływające na co najmniej 1 układ funkcjonalny, poważnie wpływające na motorykę/mózdzek/mózg; brak całkowitego powrotu do zdrowia po nawrocie choroby; $\geq 2$ zmian Gd+/nowych zmian w obrazach T2 zależnych lub $\geq 2$ zmian w obrazach T1 zależnych, $\geq 2$ zmian w rdzeniu kręgowym, atrofia mózgu; starszy wiek; płeć męska, pochodzenie afro-amerykańskie. <b>Kryteria zmiany terapii:</b> wystąpienie $> 1$ ciężkiego rzutu choroby w 1. roku terapii / wysoka progresja niesprawności / $\geq 3$ nowych zmian w obrazach Gd+ lub T2 zależnych w ciągu roku; spełnienie 2 z następujących kryteriów: 1 umiarkowany nawrót choroby w 1. roku terapii, umiarkowana progresja niesprawności, 2 nowe zmiany w obrazach Gd+ lub T2 zależnych w ciągu roku; spełnienie wszystkich następujących kryteriów: 1 łagodny nawrót choroby w 2. roku terapii, łagodna progresja niesprawności, 1 nowa zmiana w obrazach Gd+ lub T2 zależnych w ciągu roku.
Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Diseases (2013)	bd



Organizacja	Definicje RES/HAD oraz kryteria zmiany terapii
<b>MS Society South Africa (2013)</b>	<b>Kryterium zmiany terapii / HAD:</b> pacjenci z niepowodzeniem pełnego cyklu terapii IFNB trwającej zazwyczaj co najmniej rok, z $\geq 1$ rzutem choroby w ciągu ostatniego roku, z $\geq 9$ zmianami widocznymi w obrazach T2 zależnych lub $\geq 1$ zmianą Gd+ lub pacjenci nieodpowiadający na wcześniejszą linię leczenia, u których częstotliwość rzutów choroby nie zmieniła/zwiększyła się lub którzy doświadczają ciężkich rzutów choroby, w porównaniu do wcześniejszego roku.

a) W wytycznych nie ma rozróżnienia na „highly active” i „rapidly evolving”

b) Klasyfikacja do grupy HAD nie wymagała niepowodzenia wcześniejszej terapii, stąd definicja różni się znacząco od przyjętej przez Polskie wytyczne

c) Wcześniejsza terapia była dozwolona jeśli nie została przerwana z następujących przyczyn: brak zmniejszenia częstotliwości lub ciężkości rzutów po co najmniej 3-miesięcznej terapii NAT w porównaniu do okresu z przed leczenia; wystąpienie nieakceptowalnych AE podczas stosowania leku, ciąża, laktacja lub chęć zajścia w ciążę; przejście choroby w postać SPMS powodującą brak możliwości chodzenia przez dłużej niż 6 miesięcy.

**ATZ**– alemtuzumab; **AZP**– azatiopryna; **CLD**– kładrybina; **CPM**– cyklofosfamid; **DMF**– fumaran dimetylu; **FIN**– fingolimod; **GA**– octan glatirameru; **IFNB**– interferon beta; **IVIg**– immunoglobuliny dożylnie; **MTO**– mitoksantron; **NAT**– natalizumab; **peg-IFN**– pegylowany interferon ; **RTX**– rytuksymab; **TERI**– teryflunomid; **MIN** – minocyklina

## A.2. Kryteria rozpoznania MS – McDonald 2010 rok

Tabela 17  
Zmodyfikowana w 2010 roku wersja kryteriów McDonalda [55]

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

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