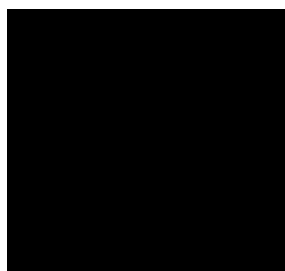




**TYSABRI® (NATALIZUMAB 150 mg, roztwór do  
wstrzykiwań, do podania podskórnego)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, grudzień 2022 (modyfikacja w czerwcu 2023, uzupełnienie w lipcu 2023)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	18
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	20
2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA.....	21
2.3. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	23
2.3.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE .....	23
2.3.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE.....	24
2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W STWARDNIENIU ROZSIANYM .....	30
2.5. PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY I ROKOWANIE .....	34
2.5.1. OBRAZ KLINICZNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	34
2.5.2. MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY .....	37
2.5.3. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM .....	40
2.6. OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	41
2.6.1. OBCIĄŻENIE KLINICZNE.....	41
2.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE .....	42
2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE.....	45
2.7. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	50
2.7.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO .....	50
2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	53
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	57
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE .....	67
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	68
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA NATALIZUMABU.....	69
3.2. DANE KLINICZNE.....	70
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	71
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	72
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	74
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	78
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	78
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	88
7. BIBLIOGRAFIA .....	101
8. SPIS TABEL.....	116
9. ANEKS.....	117
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI® i KOMPARATORÓW .....	117
9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	188

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> ; Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annualised relapse rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADASIL	ang. <i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i> ; Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; Kanadyjski Komitet ds. Leków
CIS	ang. <i>Clinically isolated syndrome</i> ; Zespół izolowany klinicznie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGN	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i> ; Niemieckie Towarzystwo Neurologii
DMT	ang. <i>Disease-modifying therapy</i> ; Leczenie (leki) modyfikujące przebieg choroby
EBM	ang. Evidence Based Medicine; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzkego
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> ; Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
FS	ang. <i>Functional scale</i> ; Skala funkcjonalna
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GD+	ang. <i>Gadolinium-enhanced lesion</i> ; Zmiany w mózgu uwidocznione po podaniu kontrastu gadolinem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IFNβ	Interferon β
IL	Interleukina
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> ; Poliomawirus nazwany od inicjałów pacjenta
MHC	ang. <i>Major histocompatibility complex</i> ; Główny kompleks układu zgodności tkankowej

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> ; Międzynarodowa Federacja Towarzystw ds. Stwardnienia Rozsianego
MSF	ang. <i>Multiple Sclerosis Foundation</i> ; Fundacja Stwardnienia Rozsianego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> Skala do oceny postępu choroby
MSIS-29	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i> ; Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych
MSQoL-54	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NK	ang. <i>Natural Killer</i> ; Subpopulacja limfocytów - komórek układu odpornościowego
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> ; Narodowe Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PML	ang. <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ; Postępująca, wielogniskowa leukoencefalopatia
PMR	Płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	ang. <i>Progressive relapsing multiple sclerosis</i> ; Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RCP	ang. <i>Royal College of Physicians</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy
REJM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RES	ang. <i>Rapidly evolving severe</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
RRMS	ang. <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
RSM	ang. <i>Relapsed Multiple Sclerosis</i> ; Rzutowa postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>Risk-sharing schemes</i> ; Instrumenty podziału ryzyka
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Odchylenie standardowe
SM	łac. <i>Sclerosis multiplex</i> ; Stwardnienie rozlane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SOT	ang. <i>Suboptimal therapy group</i> ; Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby
SPMS	ang. <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> ; Wtórnie-postępująca postać stwardnienia rozlanego
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
VCAM-1	Cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń 1
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## STRESZCZENIE

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do natalizumabu podawanego podskórnie (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*; RRMS) [redacted]

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub oftamumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri®, do podawania podskórnego we wnioskowanym wskazaniu, w ramach uzgodnionego zmodyfikowanego programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [6].

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci od 18. roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [redacted]

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub oftamumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2 [6];

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podskórne podawanie natalizumabu (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w zarejestrowanej dawce 300 mg, raz na 4 tygodnie, zgodnie ze schematem i dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tysabri® [5];

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu):

- **główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kładrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **dotatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);

**(O) wyniki zdrowotne** z zakresu skuteczności klinicznej (roczny wskaźnik rzutów choroby, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów z rzutem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, ocena progresji niesprawności [niepełnosprawności], ocena zmian w zdolnościach

poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzony w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu nieskuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, poszczególnych, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem; ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).

### **Podsumowanie kluczowych aspektów klinicznych i epidemiologicznych APD**

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznanej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Cechą charakterystyczną choroby są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także zwyrodnienia neuronów [9], [12].

Choroba przejawia się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [6], [8]. Może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Stwardnienie rozsiane jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą, po urazach, przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [8], [9], [111].

Obecnie wyróżnia się 4 główne postacie stwardnienia rozsianego:

- **rzutowo-remisyjną** (inaczej nawracająco-zwalniającą lub nawracająco-ustępującą) (ang. *Relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) przebiegającą z rzutami i będącą najczęściej występującą postacią choroby (około 90% chorych w momencie diagnozy);
- pierwotnie-postępującą (ang. *Primary-progressive multiple sclerosis*; PPMS) charakteryzującą się brakiem rzutów, ale od początku powodującą stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego (około 10% chorych);
- wtórnie-postępującą (ang. *Secondary-progressive multiple sclerosis*; SPMS), w której na początkowym etapie występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego (w tą postać choroby przechodzi większość pacjentów, w przypadku których stwierdza się postać rzutowo-remisyjną);
- postępująco-nawracającą (ang. *Progressive-relapsing multiple sclerosis*; PRMS), w przebiegu której obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, ale mogą również występować rzuty [6], [10], [12], [48], [103].

Stwardnienie rozsiane dotyczy głównie osób młodych, w związku z czym stanowi ogromny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11]; jest obecnie chorobą nieuleczalną [9], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności). Ze względu na przewlekły charakter choroby i zmienność przebiegu, rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [8].

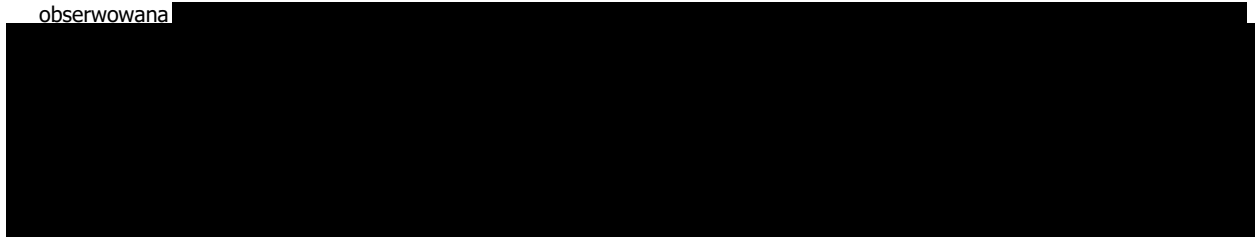
Dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce są zróżnicowane w zależności od źródła. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym stwardnienia rozsianego (według ICD-10: G35) wynosiła 39 819 chorych. Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na około 45 000 [68].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach, dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną (ustępująco-nawracającą) postacią stwardnienia rozsianego zalecają w I linii leczenia stosowanie: interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu lub teryflunomidu. W przypadku pacjentów z szybko postępującą chorobą o wysokiej aktywności lub agresywnym początku możliwe jest stosowanie natalizumabu,



fingolimodu lub alemtuzumabu w ramach I linii leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji zastosowanej terapii rekomenduje się podawanie natalizumabu lub fingolimodu. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi NICE z 2019 i 2022 roku, natalizumab, obok kładrybiny, fingolimodu oraz alemtuzumabu, jest rekomendowany do stosowania w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. NICE w wytycznych z 2022 roku zaleca także ponesimod i ofatumumab w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe.

Niektóre DMT stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego podawane są drogą dożylną. Niemniej jednak u niektórych pacjentów obserwowana



uzyskano we wstępnej analizie wyników badania TONIC, podczas którego spośród 95 pacjentów stosujących natalizumab dożylnie, około 10% (n=9) zostało przestawionych na natalizumab SC [273].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., leczenie chorych na stwardnienie rozsiane lekami modyfikującymi przebieg choroby jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [4]. Wnioskowane wskazanie dla natalizumabu w postaci podskórnej [6] jest węższe od zarejestrowanego,



W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” refundowane są aktualnie następujące leki modyfikujące przebieg choroby (DMT):

- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w I linii leczenia: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab;
- w postaci rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab, fingolimod, natalizumab w formie dożylnej, alemtuzumab, kładrybina;
- w postaci szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab w formie dożylnej, alemtuzumab, kładrybina;
- w postaci pierwotnie postępującej (PPMS): okrelizumab;
- w postaci wtórnie postępującej (SPMS): interferon beta-1b, siponimod [4].

W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2020 roku (tj. wcześniej obowiązującej wersji programu) leczonych było 16 011 pacjentów, a w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” - 1 947 pacjentów [165]. Aktualnie oba programy lekowe zostały połączone w jeden wspólny, kompleksowy program lekowy B.29 „LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)”.

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab w postaci do podania podskórnego) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem i selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką  $\alpha 4$  integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy  $\alpha 4\beta 1$  i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych [5]. Preparat jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego [5].

Wyniki badania II fazy o akronimie REFINE wskazały, że natalizumab podawany podskórnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie był porównywalny do natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg w zakresie skuteczności klinicznej, parametrów farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa terapii [148].

Natalizumab jest uznanym lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej, stosowanym od wielu lat w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości rzutów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych [5], [40].

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. **W kontekście proponowanej modyfikacji programu lekowego, możliwość zmiany leczenia z natalizumabu IV na natalizumab SC, ██████████ pozwoli pacjentom na dalsze kontynuowanie tej wysoce skutecznej terapii w mniej obciążającej formie podania, a w dalszej perspektywie może dawać korzystne efekty również w zakresie obniżania kosztów leczenia i opieki nad pacjentem chorującym na SM. Stosowanie natalizumabu w formie SC wiąże się ponadto z innymi korzyściami, w tym** umożliwi znaczące skrócenie czasu podawania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95% i trwać zaledwie kilka minut<sup>1</sup>), nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych, prewencją zakażeń szpitalnych a także redukcji obciążenia personelu medycznego, poprzez skrócenie czasu podania leku i monitorowania pacjentów.

Przy wyborze komparatorów dla wnioskowanej interencji brano pod uwagę: wytyczne praktyki klinicznej, populację docelową, zarejestrowane wskazania do stosowania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce oraz rzeczywistą praktykę kliniczną. Za odpowiednie komparatory (interwencje alternatywne) do porównania z produktem leczniczym Tysabri® (natalizumab w postaci do podania podskórnego) stosowanym w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia, zgodnie z kryteriami w uzgodnionym zmodyfikowanym programie lekowym B.29 [6] wybrano:

- **jako główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29).

<sup>1</sup> Po 6 dawkach 1-godzinnej obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego. Analiza problemu decyzyjnego.



**Interwencja wnioskowana, tj. produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezesa Agencji dwukrotnie (do listopada 2022 r.).** Rada Przejrzystości [243] i Prezes Agencji [244] wydali pozytywne opinie w zakresie finansowania ze środków publicznych leku Tysabri® (natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, ampułkostrzykawka) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)” (2021 rok). Natomiast stosowanie natalizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnie” otrzymało negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (2022 rok) [81] i Rady Przejrzystości [82], przy czym Rada Przejrzystości jednocześnie uznała za zasadne refundowanie natalizumabu SC w ramach ówczęśnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”. **Należy jednakże zaznaczyć, że żadne z dotychczas rozpatrywanych przez AOTMiT wskazań do stosowania natalizumabu SC nie dotyczyło jego stosowania** [REDACTED]

**Jak dotychczas (czerwiec/lipiec 2023 roku) australijska agencja PBAC [84] jak i francuska agencja HAS zaleciła refundację natalizumabu SC, w tych samych okolicznościach [wskazaniach], co natalizumabu IV [84]. Żadna z pozostałych światowych agencji oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnie w leczeniu pacjentów z RRMS. Należy jednak mieć na uwadze, że natalizumab w formie do podawania podskórnego został dopuszczony do obrotu relatywnie niedawno (marzec 2021 r.).** Agencja AWMMSG w 2020 roku wykluczyła Tysabri® (natalizumab, wstrzyknięcie podskórne, 300 mg) z oceny w leczeniu osób dorosłych z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego ponieważ jest jedynie nową postacią lub połączeniem istniejącego leku. Z kolei Agencja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) rozpoczęła ocenę tej formy farmaceutycznej natalizumabu w 2022 roku, jednak sponsor wycofał dobrowolnie wniosek.

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

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do natalizumabu podawanego podskórnym (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS*),

- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub oftamumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;
- z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba z poniższych parametrów:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność;
  - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab do podawania podskórnego) w ramach uzgodnionego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, [6].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Tysabri®, natalizumab w postaci roztworu do podania podskórnego) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i

Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

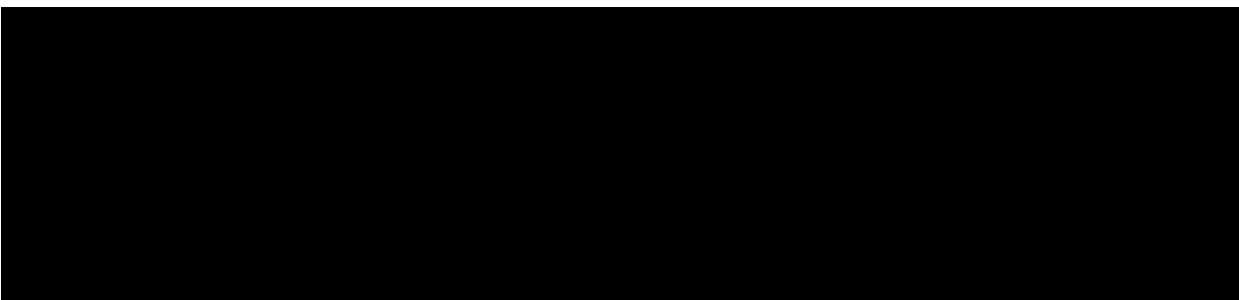
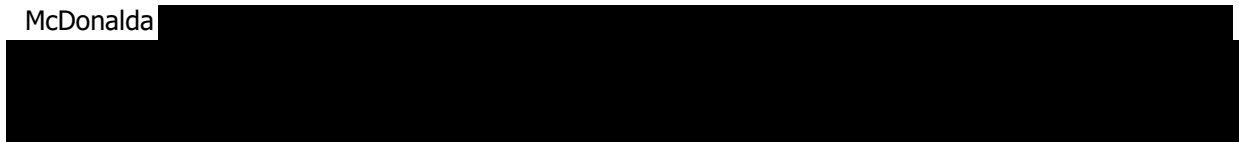
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących natalizumabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

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

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, oceniana technologia lekowa tj. natalizumab w postaci do podawania podskórnego (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *Disease modifying therapy*, DMT);  
lub
- z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [5].

**Populacja docelowa** (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będzie odpowiadała populacji określonej w ramach uzgodnionego, zmodyfikowanego programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” w zakresie stosowania natalizumabu SC w populacji pacjentów powyżej 18. roku życia z rozpoznaną rzutowo-remisyjną (lub inaczej nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego, opartą na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda



- u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12. miesiącach oraz co najmniej jednego nowego ogniska GD+ lub co najmniej dwóch nowych ognisk w sekwencji T2 lub
- z szybko rozwijająca się, ciężką postacią choroby, rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba poniższe warunki:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność,
  - co najmniej jedna nowa zmiana GD+ lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2, stwierdzone podczas badania rezonansu magnetycznego [6].

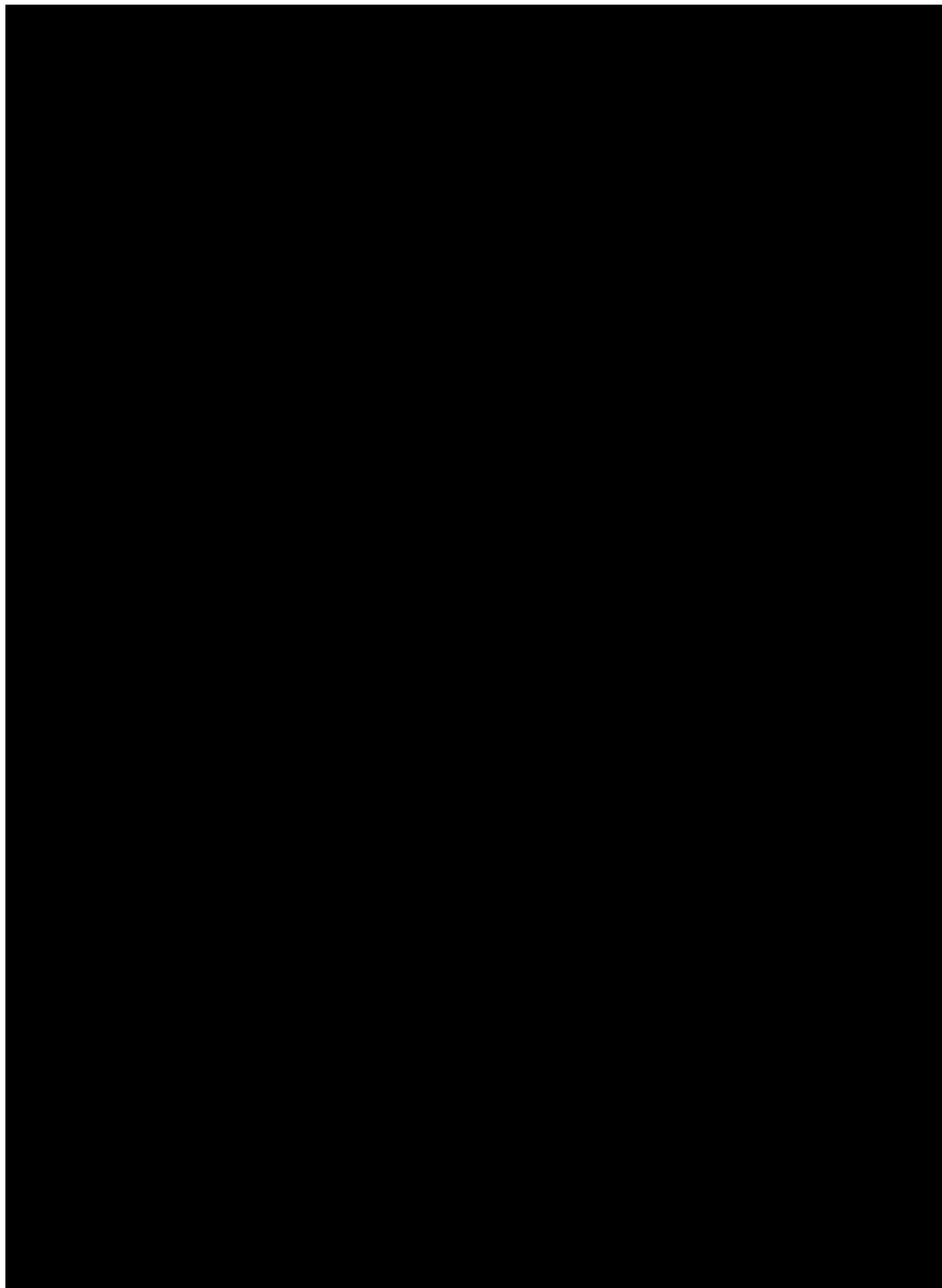
Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r., leczenie chorych na stwardnienie rozsiane lekami modyfikującymi przebieg choroby jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach proponowanego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [4]. Proponowany program lekowy stanowi połączenie uprzednio obowiązujących programów B.29 i B.46.

Zarówno w I jak i w II linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) dopuszczono zmianę leku na inny tak aby dobrać najbardziej optymalną terapię do pacjenta a pacjentom leczonym preparatami II linii umożliwiono deeskalację terapii na preparaty I linii leczenia (czyli zmianę terapii z leku wysoce aktywnego/skutecznego na terapię o niższej skuteczności) [6].

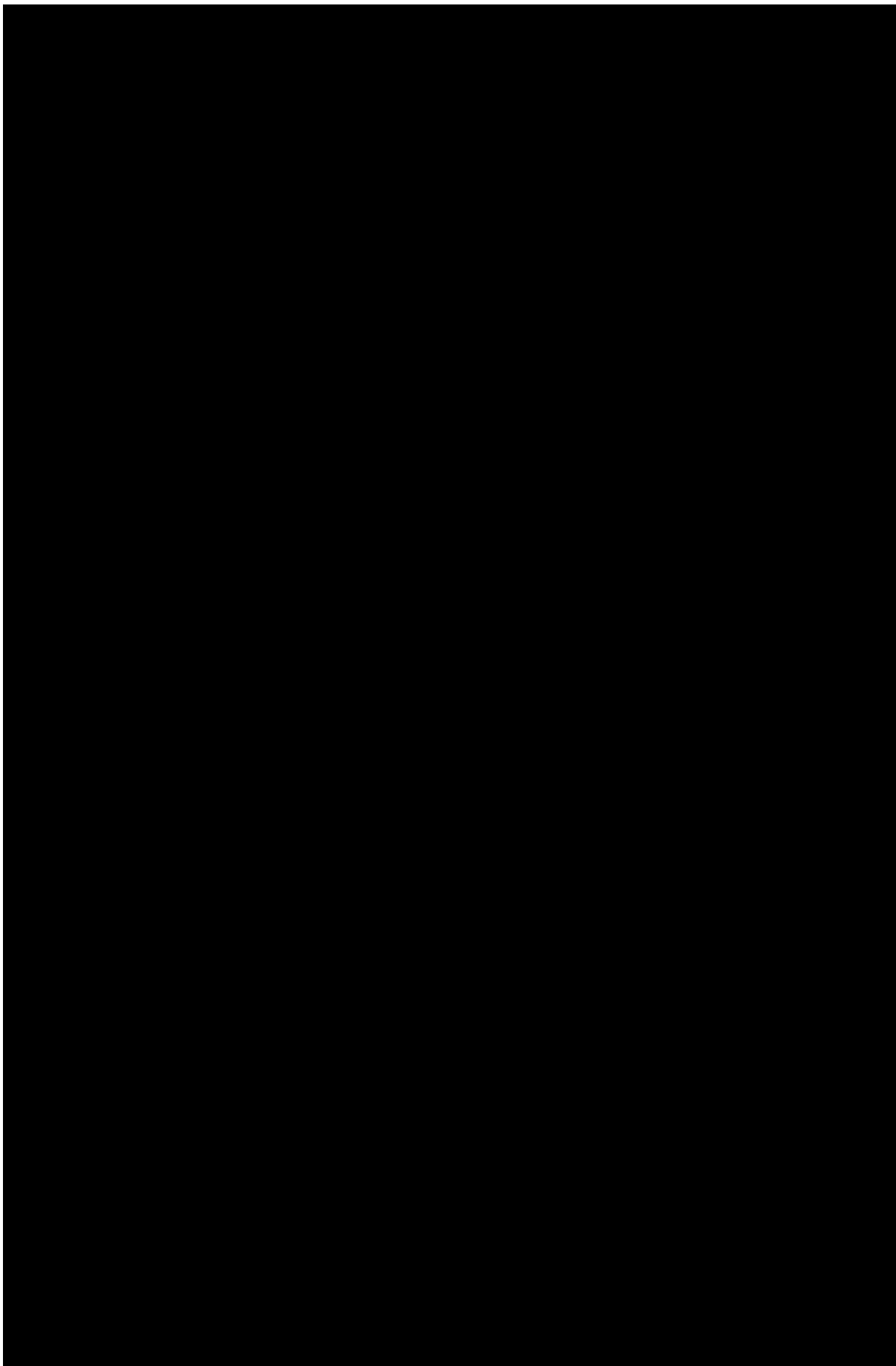
W poniższej tabeli przedstawiono proponowane zmodyfikowane kryteria włączenia do leczenia natalizumabem w postaci wstrzyknięć podskórnych, przedstawione w uzgodnionym programie lekowym B.29.

**Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia natalizumabem w ramach uzgodnionego zmodyfikowanego programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [6].**









## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA I KLASYFIKACJA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozсіяne (łac. *Sclerosis multiplex*; SM) jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Cechą charakterystyczną są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów [8], [9], [12].

Stwardnienie rozсіяne charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem, a rokowanie jest trudne do określenia i często ma charakter niepewny [7], [8]. Stwardnienie rozсіяne jest główną przyczyną niepełnosprawności neurologicznej i drugą, po urazach, przyczyną niepełnosprawności u młodych dorosłych [8], [9]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, przy czym najwięcej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [10], [111], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [11]. Ponieważ choroba dotyka osoby w wieku produkcyjnym, stanowi istotny problem społeczny, jak również wyzwanie dla współczesnej medycyny [11].

Stwardnienie rozсіяne jest obecnie chorobą nieuleczalną, a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [8], [9].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje stwardnienie rozсіяne pod kodem ICD-10 G.35. Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego według ww. klasyfikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].**

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

Biorąc pod uwagę przebieg naturalny choroby można wyróżnić 4 podstawowe postacie stwardnienia rozsianego:

- 1. Postać rzutowo-remisyjna** (inaczej nawracająco-zwalniająca lub nawracająco-ustępująca) (ang. *Relapsing-remitting multiple sclerosis; RRMS*) przebiegająca z rzutami, będąca najczęściej występującą postacią choroby (około 90% chorych).
- 2. Postać pierwotnie-postępująca** (ang. *Primary-progressive multiple sclerosis; PPMS*) charakteryzująca się brakiem rzutów, a od początku choroby obserwuje się stałe pogarszanie stanu neurologicznego chorego (około 10,0% chorych).
- 3. Postać wtórnie-postępująca** (ang. *Secondary-progressive multiple sclerosis; SPMS*), w której na początkowym etapie występują rzuty, natomiast wraz z rozwojem choroby obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego. W tę postać choroby przechodzi większość przypadków postaci rzutowo-remisyjnej.
- 4. Postać postępująco-nawracającą** (ang. *Progressive-relapsing multiple sclerosis; PRMS*), w przebiegu której obserwuje się powolne, stopniowe narastanie objawów neurologicznych, mogą również występować rzuty [7], [10], [12], [48], [103].

Postać rzutowo-remisyjna choroby charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli okresów zaostrzenia się objawów choroby i czasem remisji tj. całkowitym lub częściowym wyzdrowieniem połączonym zwykle z lekką lub umiarkowaną niesprawnością. Okres remisji może trwać nawet kilka lat, a kolejny rzut może wyglądać podobnie do pierwszego lub zaatakować zupełnie inny obszar mózgu. Z czasem trwania choroby liczba rzutów ulega zmniejszeniu. W początkowej fazie choroby rzuty z reguły ustępują całkowicie, natomiast w miarę jej rozwoju pozostaje deficyt neurologiczny, który u części chorych powoduje wzrost niewydolności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status State; Rozszerzona Skala Niewydolności [Niepełnosprawności]*) [39]. W naturalnym przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej, nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Wtórna postać stwardnienia rozsianego jest trudna do leczenia [7].

Oprócz czterech głównych postaci wymienionych powyżej mogą występować również inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową [14].

Dodatkowo, oprócz klasycznej postaci wyróżnia się inne warianty stwardnienia rozsianego, charakteryzujące się często gorszym rokowaniem. Do tej grupy należą:

- **postać Marburga** – ciężka, szybko postępująca postać stwardnienia rozsianego (w ciągu kilku dni, miesięcy) prowadząca do pogorszenia stanu neurologicznego;
- **zespół Devica** (zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych) – występuje jednocześnie lub w odstępie krótszym niż kilka miesięcy wraz z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego. Zespół ten różni od postaci klasycznej brak ognisk demielinizacyjnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu. Prawie 30% chorych umiera z powodu zaburzeń oddychania w krótkim czasie od wystąpienia objawów, z kolei u pozostałych chorych choroba ma postać rzutowo-remisyjną, lecz rokowanie jest gorsze niż w wariantcie klasycznym stwardnienia rozsianego [7];
- **stwardnienie rozlane Schildera** – charakteryzuje się rozlaną postępującą demielinizacją istoty białej półkul mózgu; występuje najczęściej w dzieciństwie. W obrazie klinicznym dominują zaburzenia funkcji poznawczych, afazja, niedowidzenie połowicze jednoimienne, napady padaczkowe, zaburzenia psychotyczne, wzrost ciśnienia śródczaszkowego. W obrazie rezonansu magnetycznego mózgu stwierdza się symetryczno-rozlane ogniska demielinizacji w obu półkulach mózgu;
- **stwardnienie koncentryczne Balo** – charakteryzujące się współśrodkowo położonymi ogniskami demielinizacji na przemian z zachowaną mielina. Przebieg choroby zwykle podostry lub ostry. Choroba występuje głównie w Azji (Filipiny, Chiny), trwa od kilku lub kilkunastu miesięcy [14], [22].

## 2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Etiologia stwardnienia rozsianego nie została jednoznacznie ustalona. Stwardnienie rozsiane jest chorobą o złożonej etiologii. Rozwój choroby związany jest z różnymi czynnikami: immunopatologicznymi, genetycznymi czy środowiskowymi [15]. Obecnie dostępne dane przemawiają za etiologią autoimmunologiczną choroby z wtórną neurodegeneracją [6].

Pomimo braku jednoznacznej etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, podstawowym procesem patologicznym choroby jest demielinizacja neuronów. Proces ten zapoczątkowany zostaje przez nieokreślony czynnik etiologiczny, w wyniku którego dochodzi do rozwinięcia się odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko własnym tkankom oraz do uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych otaczających włókna nerwowe w ośrodkowym układzie nerwowym, a także przeciwko oligodendrocytom oraz włóknom osiowym nerwowym (aksonom) [18]. Osłonki mielinowe uczestniczą w przesyłaniu impulsów między komórkami nerwowymi. Utrata otoczki mielinowej otaczającej aksony utrudnia transmisję potencjałów czynnościowych i prowadzi do nieprawidłowych wzorców przewodnictwa nerwowego (zaburzenie lub przerwanie przewodnictwa). Oligodendrocyty są odpowiedzialne za powstawanie i utrzymywanie mieliny wokół wielu aksonów. Zniszczenie jednego oligodendrocytu wpływa na utratę mieliny wokół kilku aksonów, z kolei utrata wielu oligodendrocytów

ogranicza zdolność do regeneracji obszaru demielinizacji. Uważa się, że za zniszczenia występujące w obrębie istoty białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów T (komórkowa), skierowana przeciwko własnym antygenom osłonki mielinowej. Obecnie dostępne są również opisy przypadków, które przedstawiają zmiany w obrębie substancji szarej. Za proces zapalny istoty szarej prawdopodobnie odpowiedzialna jest humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B. Wydaje się jednak, że wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, lecz nie jedynym mechanizmem rozwoju choroby [17], [19].

### 2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA

Za czynniki ryzyka wystąpienia stwardnienia rozsianego uważa się m.in.: wyższą szerokość geograficzną (z wyjątkiem Laponii i Grenlandii), rasę białą, płeć żeńską, życie w środowisku wielkomiejskim, które w zasadzie nie podlegają modyfikacji, jak i czynniki takie, jak zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) w okresie dojrzewania, styl życia, zanieczyszczone środowisko lub reprodukcja mogące ulec modyfikacji [52]. Czynnikiem ryzyka jest także wiek; stwardnienie rozsiane zazwyczaj ujawnia się między 20. a 50. rokiem życia (średnio w wieku 30 lat), rzadko u osób poniżej 15. i powyżej 60. roku życia [16].

Stwardnienie rozsiane nie należy do chorób dziedzicznych, jednak występowanie stwardnienia rozsianego u krewnych pierwszego stopnia tj.: rodziców, rodzeństwa, może znacząco zwiększać indywidualne ryzyko rozwoju choroby. Dostępne badania wykazały, że występowanie specyficznych genów zwiększa ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego. Czynniki genetyczne stwierdzono również w niektórych rodzinach, w których występuje więcej niż jeden pacjent ze stwardnieniem rozsianym. Niektórzy badacze wskazują, że człowiek rodzi się z genetyczną predyspozycją do reagowania na określony czynnik środowiskowy, który po ekspozycji wywołuje odpowiedź immunologiczną organizmu. Nowoczesne techniki identyfikacji genów przyczyniają się do odpowiedzi na pytania o rolę genów w rozwoju stwardnienia rozsianego [18]. Najbardziej znaczący związek genetyczny ze stwardnieniem rozsianym występuje w odniesieniu do głównego kompleksu układu zgodności tkankowej (ang. *Major histocompatibility complex*; MHC), skupiska genów zlokalizowanych na chromosomie 6, które odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego [16].

Znaczna część osób rasy białej jest nosicielem genu *HLA-DRB1\*15*, który determinuje wrażliwość na SM (u 14,0-30,0%). Z kolei, badania asocjacyjne całego genomu wykazały bardzo liczne asocjacje polimorfizmu pojedynczych nukleotydów z ryzykiem stwardnienia rozsianego, co pozwoliło to na wyciągnięcie wniosku, że 3,3% Europejczyków ma wysokie ryzyko SM, zaś około 6,0% podwyższone ryzyko tej choroby [52].

Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione na niektórych obszarach geograficznych świata. Częstość występowania stwardnienia rozsianego wzrasta wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, czyli wraz z oddalaniem się od równika na północ jak i na południe. Rozprzestrzenienie geograficzne choroby wykazuje znaczne różnice. W krajach leżących w okolicy równika – w Afryce, Ameryce Południowej i Azji – jest to choroba prawie nieznaną, natomiast w krajach oddalonych od równika – w Europie (w tym i w Polsce), w Ameryce Północnej – częstość tej choroby jest wielokrotnie większa. Badania nad migrującymi społecznościami dostarczyły dowodów na wpływ czynników środowiskowych na rozwój tej choroby [15], [16]. Coraz więcej danych wskazuje, że istotną rolę odgrywa tu ekspozycja na promieniowanie nadfioletowe B (UVB), które wpływa na syntezę prekursora witaminy D<sub>3</sub>, modulującej równowagę limfocytów Th1:Th2 i wzmagającej produkcję przeciwzapalnych interleukin IL-4 oraz IL-10. Udokumentowano, że niedobór witaminy D<sub>3</sub> stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego [18], [52].

Badania wykazały, że ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane zwiększa się w przypadku palenia tytoniu, co także związane jest z cięższą postacią i szybszą progresją choroby. Dowody wskazują również, że rzucenie palenia - przed lub po wystąpieniu stwardnienia rozsianego, przyczynia się do wolniejszego postępu niepełnosprawności [15], [18].

W badaniu kliniczno-kontrolnym, a także w badaniu populacyjnym stwierdzono, że przeniesienie się młodych migrantów ze wsi do miast i zmiana stylu życia wiązały się ze wzrostem ryzyka stwardnienia rozsianego. Większe narażenie na SM w dużych miastach łączyło się z charakterem pracy, niedostatkiem usłonecznienia, wyższym poziomem higieny (nie licząc zanieczyszczenia powietrza) i częstszymi urazami fizycznymi. Ponadto, w jednym z badań kliniczno-kontrolnych wykazano, że na 2 lata przed początkiem choroby badani częściej przeżyli ciężki stres psychologiczny niż chorzy na inne schorzenia. Do przeżyć tych należały: śmierć bliskich, rozpad małżeństwa, problemy z utrzymaniem ciąży, utrata pracy, trudności finansowe [52].

W związku z faktem występowania ciągłej ekspozycji na wirusy, bakterie i inne drobnoustroje w dzieciństwie, a także biorąc pod uwagę dostępną wiedzę odnośnie przyczyn demielinizacji komórek nerwowych spowodowanych stanami zapalnymi wywołanymi przez wirusy, możliwe jest, że wirus lub inny drobnoustrój może być czynnikiem wyzwalającym proces chorobowy stwardnienia rozsianego. W badaniach naukowych, wirusy między innymi: odry, opryszczki, Epsteina-Barr oraz bakteria chlamydii były lub są badane pod kątem określenia ich potencjalnego wpływu na rozwój stwardnienia rozsianego, przy czym żaden z tych czynników nie ma udowodnionego wpływu na rozwój stwardnienia rozsianego [18]. W epidemiologii stwardnienia rozsianego opisano jednak związek między późnym pierwotnym zakażeniem wirusowym (wirusem Epsteina-Barr, herpeswirusami, cytomegalowirusem) w wieku dojrzewania i ryzykiem SM [52].

## 2.3. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

### 2.3.1. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO NA ŚWIECIE

Według danych szacunkowych na świecie na stwardnienie rozsiane choruje około 2,5 mln osób, z czego ponad 500–600 000 żyje w Europie [30], [32]. Częstość występowania stwardnienia rozsianego w Europie określono na 83 na 100 000 mieszkańców [164].

Według danych Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Foundation*) szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych na stwardnienie rozsiane choruje około 350–500 000 ludzi. U około 200 osób rozpoznaje się stwardnienie rozsiane w ciągu tygodnia. Należy jednak zaznaczyć, że w Stanach Zjednoczonych nie ma obowiązku zgłaszania nowych przypadków stwardnienia rozsianego, w związku z czym przedstawione dane nie obrazują w pełni zjawiska, a dane są szacunkowe [31], [38].

Dokonano również analizy danych udostępnianych przez Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF). W raporcie MSIF wykazano, że w 2009 roku na świecie żyło 1 582 150 osób chorych na stwardnienie rozsiane. Z kolei w 2013 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane na świecie według MSIF wynosiła 1 670 751 (Polska - 60 000 chorych) [34]. Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w 2013 roku szacowane było na 5 354 przypadków na 100 000 osób, a zachorowalność wyniosła 249 przypadków w przeliczeniu na 100 000 osób [34].

W poniższej tabeli przedstawiono rozpowszechnienie oraz zapadalność na stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34].

**Tabela 3. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [80], [101].**

Kraj	Rozpowszechnienie (na 100 tys. osób)	Zapadalność (na 100 tys. osób)
<b>Australia</b>	65,6	3,8
<b>Austria</b>	140	bd.
<b>Belgia</b>	100	-
<b>Brazylia</b>	15	bd.
<b>Kanada</b>	291	13,4
<b>Chiny</b>	1,5	bd.
<b>Czechy</b>	160	11
<b>Dania</b>	227	7,89
<b>Finlandia</b>	105	9
<b>Francja</b>	94,7	7,6
<b>Niemcy</b>	149	5
<b>Włochy</b>	113	4
<b>Japonia</b>	8	bd.
<b>Holandia</b>	88	5
<b>Nowa Zelandia</b>	73	4

Kraj	Rozpowszechnienie (na 100 tys. osób)	Zapadalność (na 100 tys. osób)
Norwegia	160	7
Polska	<b>64</b>	<b>1,5–3,7<sup>^</sup></b>
Hiszpania	100	4
Szwecja	189	5
Szwajcaria	110	4
Wielka Brytania	164	4
Stany Zjednoczone	135	3,2
Europa	-	3,8 <sup>^^</sup>
Świat	-	2,5 <sup>^^</sup>

bd. – brak danych. <sup>^</sup>na podstawie referencji [80]. <sup>^^</sup>na podstawie referencji [101].

Stwardnienie rozsiane jest bardziej rozpowszechnione wśród kobiet (2-3 razy częściej w porównaniu do płci męskiej), znacznie częściej występuje u osób rasy kaukaskiej w porównaniu do Latynosów czy Afroamerykanów, a w populacji azjatyckiej występuje stosunkowo rzadko [7].

Mimo, że stwardnienie rozsiane najczęściej rozpoznaje się u osób w wieku 20–50 lat, może ono występować również u dzieci i młodzieży oraz rzadko - u osób starszych [31], [38].

Dokładna częstość występowania stwardnienia rozsianego u dzieci nie jest znana, niemniej w kilku dużych opracowaniach wskazano, że odsetek dzieci i młodzieży z MS wynosi od 2,2% do 4,4% wszystkich chorych [135]. Szacuje się, że 8 000 - 10 000 dzieci / młodzieży do 18. roku życia w Stanach Zjednoczonych choruje na stwardnienie rozsiane, a kolejnych 10 000 – 15 000 doświadczyło co najmniej 1 objawu sugerującego MS. Badania wskazują, że od 2 do 5% wszystkich chorych ze stwardnieniem rozsianym miało pierwsze objawy choroby przed ukończeniem 18. roku życia [31]. Stwardnienie rozsiane rzadko rozpoczyna się przed 10. rokiem życia; jak wynika z analizy dużych grup pacjentów, jedynie około 20% przypadków dziecięcego MS zaczyna się poniżej tego wieku [135]. Obserwacje dużych grup pediatrycznych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym u większości z nich tj. u 50,0-7,00% wykazały wielogniskowość objawów neurologicznych już przy pierwszej manifestacji klinicznej choroby. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u chorych dorosłych, niemniej objawy rzutu u młodych pacjentów wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, co prawdopodobnie wynika z większej plastyczności ośrodkowego układu nerwowego [136].

### 2.3.2. EPIDEMIOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO W POLSCE

Dane dotyczące chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce są zróżnicowane, w zależności od źródła, czasu, w którym przeprowadzono analizy oraz metod szacowania.

Szacuje się, że w Polsce na stwardnienie rozsiane choruje między 40 a 60 000 osób [28], [32], [38]. Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia; szczyt zachorowania



przypada na około 30. rok życia [7], [11], [26], [28], [30]. Jest to druga co do częstości przyczyna inwalidztwa neurologicznego w tej grupie wiekowej [111]. Warto również zaznaczyć, że inne źródła wskazują na medianę oraz średni wiek zachorowania na stwardnienie rozsiane w przypadku mężczyzn odpowiednio: 23,5 i 30 lat, przy czym w przypadku kobiet wiek ten jest niższy o 5 lat. Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ujawnia się średnio między 25. a 29. rokiem życia. Postać ta może przekształcić się we wtórnie-postępującą średnio w wieku 40–44 lat. Postać pierwotnie-postępująca ma swój początek w wieku około 35-39 lat. Początek stwardnienia rozsianego rzadko może wystąpić po 70. roku życia [15]. Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród osób młodych.

Zgodnie z danymi Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce określono na około 150/100 000 osób [29], [163]. Z kolei, nowsze dane z lat 2010-2014 [239], [240] wskazują na chorobowość SM na poziomie 109-115/100 000 mieszkańców (w oparciu o dane z województw świętokrzyskiego i podlaskiego). Średni współczynnik zapadalności na SM w Polsce wynosił 1,5-3,7 nowych przypadków na 100 000 osób na rok [164].

W Polsce w latach 2008–2009 przeprowadzono przekrojowe badanie pilotażowe, w którym oceniano wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego. Badanie przeprowadzono w 21 ośrodkach zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego w Polsce. W analizowanym badaniu wzięło udział 3 581 chorych w wieku 40,7 lat (średnia; 28,8% stanowili mężczyźni). Wyniki badania wykazały, że największe ogniska epidemiologiczne stwardnienia rozsianego występują w województwach: lubelskim (zapadalność 28,4/100 000), wielkopolskim (zapadalność 19,6/100 000) oraz zachodniopomorskim (zapadalność 15,4/100 000), natomiast najmniejsze w województwie mazowieckim (zapadalność 1,6/100 000). Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 roku ( $SD^2=8,8$  roku), a od pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku. Rodzinne występowanie choroby dotyczyło 184 pacjentów (6,4% badanej populacji) [26], [33].

Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w Polsce w 2011 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane wynosiła 38 050 osób, odsetek osób leczonych lekami immunomodulującymi wynosił średnio 8,5%. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [26], [30].

**Tabela 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30].**

Województwo	Liczba chorych
Wielkopolskie	3 410
Łódzkie	2 540
Małopolskie	3 290

<sup>2</sup> SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Województwo	Liczba chorych
Świętokrzyskie	1 217
Dolnośląskie	2 870
Opolskie	1 030
Podkarpackie	2 100
Kujawsko-Pomorskie	2 070
Lubelskie	2 150
Zachodniopomorskie	1 700
Mazowieckie	5 220
Podlaskie	1 180
Lubelskie	1 010
Śląskie	4 560
Pomorskie	2 230
Warmińsko-Mazurskie	1 420
<b>Polska</b>	<b>38 050</b>

W Polsce od 2013 roku funkcjonuje rejestr chorych na stwardnienie rozsiane (REJSM – Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym). Początkowo obejmował placówki na terenie województwa świętokrzyskiego, po czym został przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim i obecnie obejmuje województwa: świętokrzyskie, łódzkie, śląskie, podlaskie, podkarpackie, małopolskie, mazowieckie. Na dzień 31 grudnia 2014 roku w bazie REJSM Lekarz (część bazy, do której dane wprowadzają lekarze) zarejestrowane były 1 384 osoby z województwa świętokrzyskiego (89,5% chorych wykazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia), natomiast w bazie REJSM Pacjent (część bazy, do której dane wprowadzają sami pacjenci) zarejestrowało się 4 650 osób z terenu całego kraju. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w 2013 roku zarejestrowano 46 119 osób z symbolem ICD-10 G35, ale nie jest pewne czy wszystkie te osoby miały potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego czy tylko podejrzenie, które w późniejszej diagnostyce mogło ulec zmianie [134]. Niemniej jednak można przypuszczać, że w tamtym czasie w bazie REJSM zarejestrowało się około 10% wszystkich pacjentów. Do 31 grudnia 2017 roku w polskim rejestrze pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (REJSM) zarejestrowało się 8 045 pacjentów, z czego 66,5% (2 925 pacjentów) osób cierpiało na rzutowo-remisyjną postać choroby [162].

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w latach 2012-2015 liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) w Polsce pozostawała na relatywnie stałym poziomie; w roku 2016 liczba chorych na SM była nieznacznie niższa i wynosiła 43 198 [142]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie według ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 –2016 (z podziałem na lata i w zależności od płci) [142].**

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

Według danych NFZ w 2019 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 stwardnienie rozsiane wynosiła 39 819 chorych. W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2019 roku leczonych było 13 273 pacjentów, a w programie lekowym B.49 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” 1 297 pacjentów [163].

Szczegóły dotyczące liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych w ramach programów lekowych w oparciu o dane z NFZ z lat 2017-2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 w latach 2017-2019 [163].**

Liczba pacjentów		2017 r.	2018 r.	2019 r.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	Ogółem (średnia wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)
	$\geq 18$ lat	45 326	45 636	39 647
	<18 lat	256	221	172
Liczba pacjentów leczonych w programie B.29	Ogółem (średnia wieku)	11 265 (39,6 lat)	12 987 (40,1 lat)	13 273 (40,9 lat)
	$\geq 18$ lat	11 157	12 868	13 166
	<18 lat	108	119	107
Liczba pacjentów leczonych w programie B.46	Ogółem (średnia wieku)	1 231 (37,6 lat)	1 287 (37,6 lat)	1 297 (38,0 lat)
	$\geq 18$ lat	1 230	1 285	1 292
	<18 lat	1	2	5

W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” w 2020 roku leczonych było 16 011 pacjentów, a w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” - 1 947 pacjentów [165].

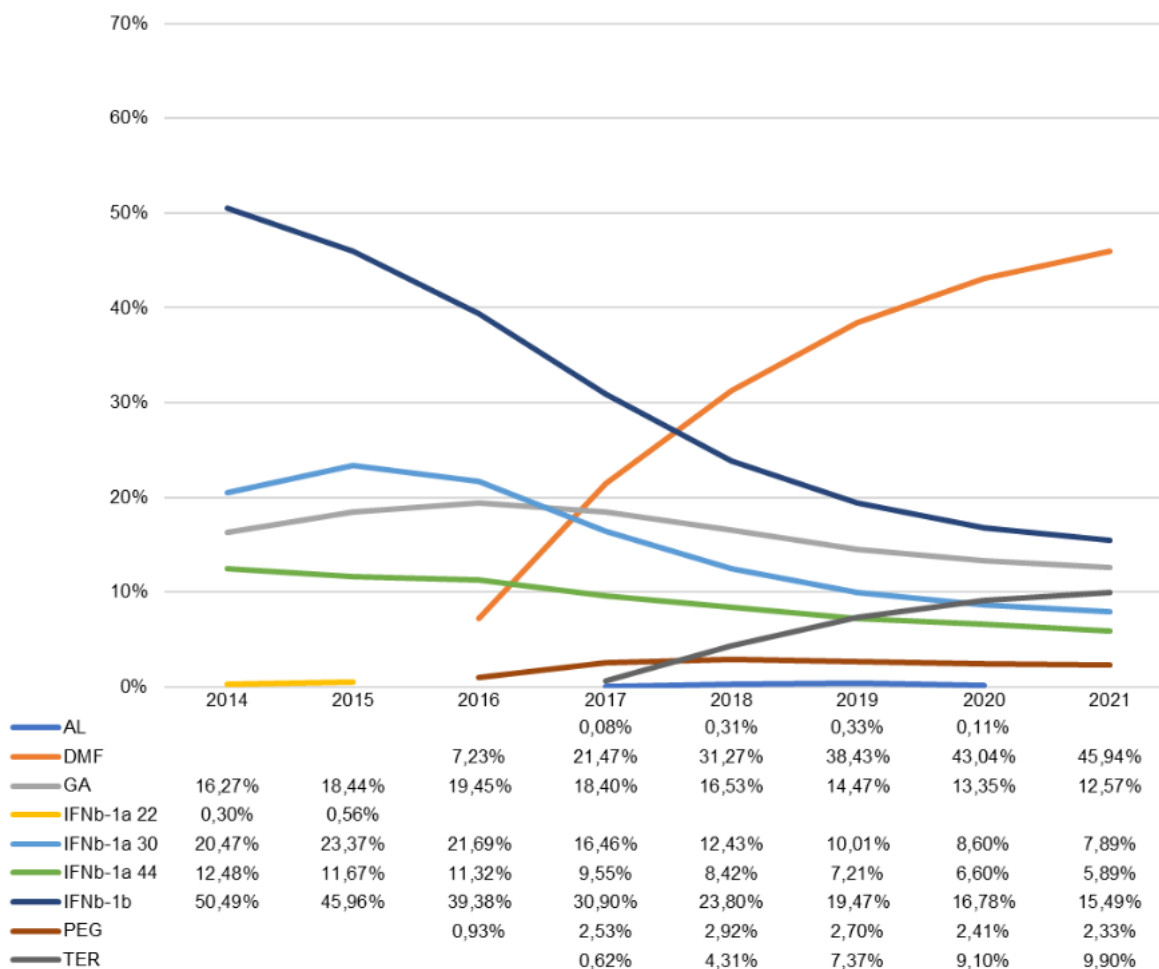
Wyższą chorobowość SM oszacowano natomiast w Raporcie Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [41], zgodnie z którym chorobowość w stwardnienia rozsianego wyniosła w 2019 roku 51 540 osób, a liczba pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną została oszacowana na 34 019.

W przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców, liczba pacjentów chorujących na SM wynosiła 134,28 osób. Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków stwardnienia rozsianego wyniosła w 2019 r. 2 620 osób, co wskazuje na zapadalność dla Polski w 2019 roku wynoszącą 6,83 osoby w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców. Interpretując te dane należy wziąć pod uwagę zastosowaną terminologię, mianowicie w Raporcie za chorego na SM uznawano pacjenta, który miał udzielone świadczenie w ramach co najmniej 1 z 2 programów lekowych leczenia SM lub w swojej historii miał co najmniej 3 świadczenia z rozpoznaniem G35 z zakresu: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja, w tym co najmniej 1 świadczenie w poradni lub na oddziale neurologicznym. Za moment postawienia diagnozy przyjęto pierwsze z świadczenie z rozpoznaniem G35.

Z kolei, na podstawie wyników prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce została oszacowana na 45 000, **co jest wartością zbliżoną do danych raportowanych przez NFZ** [163]. W trakcie badania 368 pacjentów (35,0% wszystkich leczonych w drugiej linii) z pierwszej linii przeszło do drugiej linii z powodu nieskuteczności DMT pierwszej linii. Pozostali pacjenci w drugiej linii to ci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby lub ci, którzy kontynuują leczenie po udziale w badaniach klinicznych. Terapie pierwszej linii, po których pacjenci byli przestawiani na terapię drugiej linii to interferon beta (61,0% wszystkich eskalacji do drugiej linii) i octan glatirameru (33,7% wszystkich eskalacji do drugiej linii). Łącznie 10,0% pacjentów z pierwszej linii leczenia i 8% z drugiej linii przerwało terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby. W pierwszej linii najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były brak skuteczności leczenia (44,9%) oraz rezygnacja pacjenta (34,3%). W drugiej linii rezygnacja pacjenta (40,0%), brak skuteczności leczenia (27,1%) oraz zdarzenia niepożądane (27,1%) [68].

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tysabri (SC) [269] dokonano obliczeń populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych DMT, w ramach programów lekowych w Polsce, w okresie pomiędzy styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r. Zidentyfikowano łącznie 20 404 pacjentów leczonych w programach właściwych dla stwardnienia rozsianego, w tym 19 707 w ramach programu B.29 oraz 2 755 w ramach B.46, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a czerwcem 2021 roku.

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

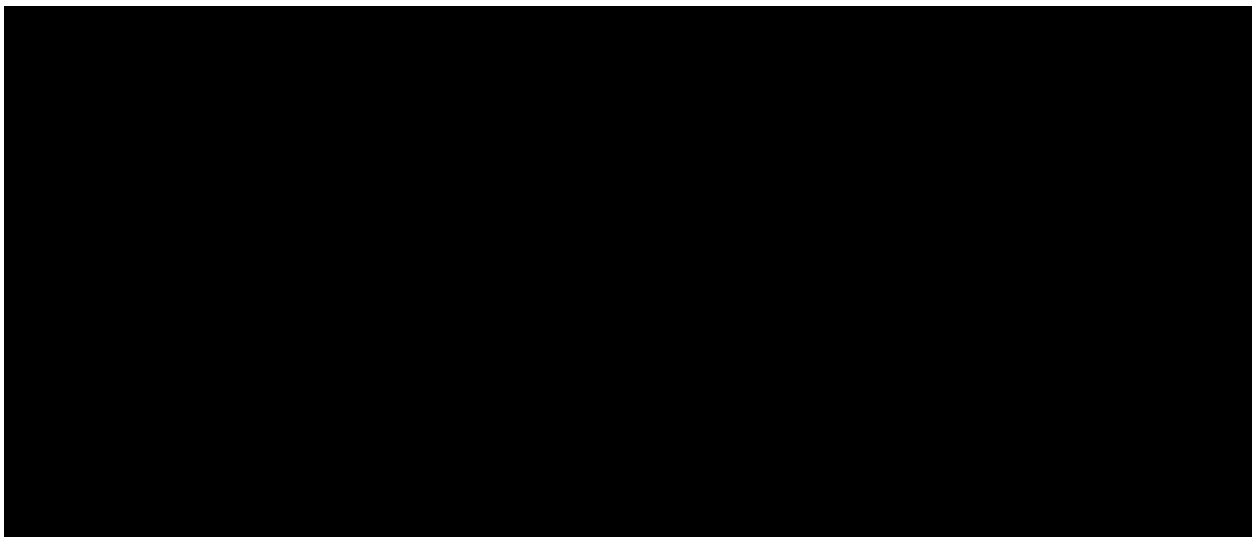


**Rysunek 1. Zmiany w udziale w refundacji poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2021, przedstawione w Analizie weryfikacyjnej [269].**

U pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego w pierwszej połowie 2021 roku największy udział odnotowano dla fumaranu dimetylu, który stosowano u niemal połowy pacjentów. Drugie pod względem częstości stosowania były ogólnie interferony, stosowane u 1/3 pacjentów; mniejszy udział w sprzedaży wykazano dla octanu glatirameru i teryflunomidu, wynoszący odpowiednio 13% i 10% rynku [269].

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do liczby pacjentów ściśle spełniających wnioskowane kryteria dla SOT i RES.

Szacuje się, że natomiast, że wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających jakiegokolwiek DMT mniej niż 50,0% ma 1 nową zmianę GD+, niezależnie od liczby rzutów [168], [169].



Zbliżone dane uzyskano we wstępnej analizie wyników badania TONIC, podczas którego spośród 95 pacjentów stosujących natalizumab dożylnie, około 10% (n=9) zostało przestawionych na natalizumab SC [273].

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

#### **2.4. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W STWARDNIENIU ROZSIANYM**

Obecnie nie ma jednej skutecznej i niezawodnej metody zdiagnozowania stwardnienia rozsianego. Zdiagnozowanie tej choroby może być trudne i długotrwałe. Diagnostyka stwardnienia rozsianego opiera się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu rezonansu magnetycznego, badaniu potencjałów wywołanych oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego [7], [23], [24].

Badanie neurologiczne to badanie fizyczne, które ma na celu sprawdzenie w jakim stopniu choroba wpływa na stan zdrowia chorego. W badaniu tym ocenia się ogólną sprawność ruchową, odruchy oraz umiejętności sensoryczne pacjenta [24].

Podstawowym badaniem służącym potwierdzeniu rozpoznania stwardnienia rozsianego jest obraz kliniczny choroby w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego. Badanie to pozwala na wskazanie rozsianego procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym i progresję choroby w czasie [23]. W obrazie rezonansu magnetycznego stwierdza się w sekwencji T<sub>2</sub> rozlane ogniska wzmocnionej intensywności sygnału w substancji białej okołokomorowej, w centrum półowalnym, w ciele modzelowatym, w pniu mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W obrazie T<sub>1</sub> niektóre

z tych zmian są hipointensywne. W celu sprawdzenia aktywności zmian stosuje się kontrast (pochodną gadoliny), który przenika przez uszkodzoną barierę krew-mózg i wzmacnia aktywne zmiany [23].

Dodatkowym badaniem wspomagającym rozpoznanie jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które ujawnia proces zapalny w postaci zwiększonego stężenia immunoglobulin IgG oraz obecności prążków oligoklonalnych [23]. W przypadkach, gdy objawy kliniczne odpowiadają tylko jednemu ognisku, pomocne mogą być badania potencjałów wywołanych, które mogą ujawnić subkliniczne uszkodzenie w drodze wzrokowej lub somatosensorycznej [23]. Badanie wzrokowych potencjałów wykazujące wydłużenie latencji P100 z dobrze zachowaną morfologią fali może być wykorzystane w celu obiektywnego wykazania istnienia drugiego ogniska choroby [22]. W przypadku niejednoznacznych rozpoznań klinicznych dodatkowo można wykonać badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebiecia zapalenia nerwu wzrokowego [7].

W rozpoznaniu stwardnienia rozsianego stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego. Kryteria te, ze względu na swoją wysoką czułość i swoistość uważane są za złoty standard diagnostyki SM. Kryteria te po raz pierwszy zostały opublikowane w 2001 roku, a następnie były trzykrotnie modyfikowane (w 2005, 2010 i 2017 roku) [20], [138].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe omówienie powyższej klasyfikacji.

**Tabela 7. Kryteria McDonald'a (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego [7], [20].**

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska albo obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko oraz wiarygodne dane z wywiadu świadczące o przebytych wcześniej rzucie**.	Brak^.
≥2 rzuty*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko.	Lokalizacyjne rozszanie zmian ustalone na podstawie: - ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym)^^^; lub - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na ≥2 ogniska.	Czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: - równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub - nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub, - oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
1 rzut*; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny).	Lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie: 1) W odniesieniu do lokalizacyjnego rozszania zmian: a) ≥1 ogniska na obrazach T2-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym)^^^; lub

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
	b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny* wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN, 2) W odniesieniu do czasowego rozsiania zmian: a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T2-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny*.
Postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM).	Postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione $\geq 2$ z 3 poniższych kryteriów*: 1) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozsianie zmian w mózgu na podstawie $\geq 1$ ogniska na obrazach T2-zależnych** w $\geq 1$ lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do kory mózgowej, podnamiotowe). 2) Dane wskazujące na lokalizacyjne rozsianie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie $\geq 2$ ognisk na obrazach T2-zależnych** rdzenia kręgowego. 3) Dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG).
Jeżeli wymienione kryteria są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. U pacjenta z podejrzeniem SM, który częściowo spełnia wymienione kryteria, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.	
<p>* Rzutem określa się wystąpienie objawów typowych dla ostrego epizodu zapalnego powodującego demielinizację w obrębie OUN, zgłaszanych subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzanych obiektywnie, występujących aktualnie lub w przeszłości, utrzymujących się przez <math>\geq 24</math> h i niezwiązanych z gorączką ani zakażeniem. Rzut należy udokumentować badaniem neurologicznym przeprowadzonym w czasie trwania rzutu, chociaż w niektórych przypadkach za wiarygodny dowód przebytego epizodu demielinizacji można uznać dane z wywiadu wskazujące na typowe objawy i przebieg rzutu SM, nawet jeżeli nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych. Napadowe zaburzenia neurologiczne (aktualne lub przebyte) powinny występować w postaci licznych epizodów utrzymujących się przez <math>\geq 24</math> h. Ustalenie pewnego rozpoznania SM wymaga potwierdzenia <math>\geq 1</math> rzutu badaniem neurologicznym, badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych u pacjentów zgłaszających zaburzenia widzenia lub neuroobrazowaniem za pomocą MR pokazującym ogniska demielinizacji w obszarach OUN zgodnych z lokalizacją stwierdzonych wcześniej zaburzeń neurologicznych.</p> <p>** Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie obiektywnych objawów neurologicznych udokumentowanych w czasie 2 rzutów jest najpewniejsze. Za wiarygodne dane z wywiadu, wskazujące na przebycie 1 rzutu, w czasie którego nie udokumentowano obiektywnych zaburzeń neurologicznych, można uznać przebyte epizody, cechujące się objawami i przebiegiem typowym dla zapalnego procesu demielinizacyjnego; niemniej jednak <math>\geq 1</math> rzut musi być potwierdzony objawami neurologicznymi stwierdzanymi obiektywnie.</p> <p>^ Żadne dodatkowe badania nie są wymagane. Pożądane jest jednak, aby w każdym przypadku rozpoznania SM oceniać wyniki badań neuroobrazowych zgodnie z przedstawionymi kryteriami. Jeżeli wykonano badania neuroobrazowe lub inne badania dodatkowe (np. badanie PMR), a uzyskane wyniki są ujemne, należy zachować szczególną ostrożność przed ustaleniem rozpoznania SM, rozważając konieczne inne możliwe przyczyny. Rozpoznanie SM można ustalić jedynie, gdy nie ma bardziej wiarygodnego wyjaśnienia zaburzeń występujących u pacjenta. Ponadto, rozpoznanie SM muszą potwierdzać objawy obiektywne.</p> <p>^^ Nie ma wymogu stwierdzenia ognisk wykazujących wzmocnienie sygnału po podaniu gadolinowego środka kontrastowego; u pacjentów z zespołem pniowym lub rdzeniowym nie liczy się ognisk wywołujących objawy kliniczne.</p>	

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

Kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego według McDonalda zostały uaktualnione w 2017 roku, w porównaniu do kryteriów z 2010 roku [20] dokonano następujących zmian:

- u pacjentów z typowym klinicznie izolowanym zespołem (CIS; ang. *Clinically isolated syndrome*) i objawami klinicznymi lub rozszanymi zmianami stwierdzonymi na podstawie rezonansu magnetycznego, obecnością prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym można rozpoznać stwardnienie rozsiane;



- obecność objawowych zmian chorobowych można wykorzystać do wykazania wiekoogniskowości i wieloczasowości zmian u pacjentów z zespołem nadnamiotowym, infradencyjnym lub rdzenia kręgowego; zmiany korowe mogą być użyte do wykazania rozsialego procesu [138].

**Tabela 8. Zaktualizowane w 2017 roku kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego po wystąpieniu ataku klinicznego [138].**

Liczba ognisk z obiektywnymi danymi klinicznymi		Dodatkowe dane konieczne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
≥2 ataki kliniczne	≥2	Brak*
≥2 ataki kliniczne	1 (jak również jasne dowody potwierdzające wcześniejszy atak choroby, z wystąpieniem ogniska chorobowego w innej pod względem anatomicznym lokalizacji <sup>†</sup> )	Brak *
≥2 ataki kliniczne	1	Wieloogniskowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego ataku klinicznego obejmującego inny obszar centralnego układu nerwowego (CNS) lub MR <sup>++</sup>
1 atak kliniczny	≥2	Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI§ lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym <sup>^</sup>
1 atak kliniczny	1	Wieloogniskowość wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego obejmującego inny obszar centralnego układu nerwowego lub MR <sup>++</sup> lub Wieloczasowość zmian wykazana na podstawie wystąpienia dodatkowego rzutu klinicznego lub przez badania MRI§ lub wystąpienie prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym <sup>^</sup>

Jeżeli wymienione kryteria McDonalda 2017 są spełnione, a stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych nie można bardziej przekonująco wyjaśnić w inny sposób, należy rozpoznać „stwardnienie rozsiane”. Jeśli podejrzewa się stwardnienie rozsiane z powodu wystąpienia zespołu izolowanego klinicznie, ale kryteria McDonalda w 2017 r. nie są całkowicie spełnione, należy rozpoznać „możliwe stwardnienie rozsiane”. Jeżeli w toku diagnostyki ustalona zostanie inna przyczyna, która bardziej przekonująco tłumaczy występujące u pacjenta objawy, należy rozpoznać „bez stwardnienia rozsianego”.

Atak kliniczny – atak, nawrót, zaostrzenie i (w przypadku jeżeli jest to pierwszy epizod) zespół izolowany klinicznie są synonimami. Zespół izolowany klinicznie – jednorazowy epizod kliniczny zgłaszany subiektywnie przez pacjenta lub stwierdzany obiektywnie, z objawami i zmianami odzwierciedlającymi ogniskowy lub wieloogniskowy zapalny proces demielinizacyjny w obrębie centralnego układu nerwowego, rozwijający się ostro lub podostro, utrzymujący się przez ≥24 h, ustępujący lub nie i niezwiązany z gorączką ani zakażeniem; podobny do typowego rzutu SM (ataku i zaostrzenia), jednakże występujący u pacjenta bez rozpoznanego SM. W przypadku, gdy u pacjenta zostanie następnie zdiagnozowane SM, zespół izolowany klinicznie jest uznawany jako pierwszy rzut choroby u pacjenta. Zespół izolowany klinicznie może być jednoogniskowy (patologiczne zmiany w jednym miejscu) lub wieloogniskowy. Specyficzne objawy zespołu izolowanego klinicznie zależą od anatomicznej lokalizacji zmian.

\* Nie ma potrzeby przeprowadzania dodatkowych testów w celu wykazania wieloogniskowości i wieloczasowości zmian. Jednakże w przypadku gdy wykonanie MRI nie jest możliwe, należy wykonać MRI mózgu u wszystkich pacjentów, u których jest brane pod uwagę rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Ponadto należy rozważyć wykonanie badania MRI rdzenia kręgowego lub badania płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z niewystarczającą liczbą dowodów klinicznych i MRI potwierdzających SM; w przypadku stwierdzenia zmian innych niż typowe dla zespołu izolowanego klinicznie lub nietypowych objawów. Jeśli wyniki obrazowania lub innych testów (np. badania płynu mózgowo-rdzeniowego) są negatywne, należy zachować ostrożność przed rozpoznaniem SM i rozważyć inne alternatywne diagnozy.

<sup>†</sup> Diagnoza kliniczna oparta na obiektywnych danych klinicznych dla dwóch ataków jest najpewniejsza. Wiarygodne dowody historyczne dotyczące jednego ataku w przeszłości, w przypadku braku udokumentowanych obiektywnych wyników badań neurologicznych, mogą obejmować historyczne epizody z objawami i rozwojem charakterystycznym dla wcześniejszego zapalnego ataku demielinizacyjnego; jednak przynajmniej jeden atak musi być poparty obiektywnymi danymi. W przypadku braku obiektywnych dowodów, należy zachować ostrożność.

<sup>++</sup> Rozwój zmian w różnych anatomicznych lokalizacjach ośrodkowego układu nerwowego, wskazujący na wieloogniskowy proces chorobowy w ośrodkowym układzie nerwowym.

§ Rozwój lub pojawienie się nowych zmian (ognisk) w ośrodkowym układzie nerwowym, w czasie.

<sup>^</sup> Obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wskazuje na wieloczasowość zmian, ale może zastąpić wymóg wykazania tego objawu.

SM – stwardnienie rozsiane; MRI – badanie metodą rezonansu magnetycznego.

Dodatkowo, w przypadku klinicznego podejrzenia stwardnienia rozsianego bądź stwierdzenia nieprawidłowości istoty białej w badaniu rezonansu magnetycznego należy uwzględnić:

- zakażenia (bakteryjne – kiła, borelioza; wirusowe – HIV);
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół mózgowej autosomalnej dominującej arteriopatii z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią [ang. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*; CADASIL], choroby mitochondrialne, migrena);
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak);
- sarkoidozę;
- leukodystrofie (adrenoleukodystrofię, leukodystrofię metachromatyczną);
- starcze zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola w obrazie rezonansu magnetycznego [7].

Analiza wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby, poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez NFZ w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku wskazała, że czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego do postawienia diagnozy przez neurologa wynosi 7,4 miesiąca (mediana). Jednak aż 10,0% pacjentów na postawienie diagnozy czeka nawet dwa lata [68].

## **2.5. PRZEBIEG STWARDNIENIA ROZSIANEGO, MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY I ROKOWANIE**

### **2.5.1. OBRAZ KLINICZNY STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się zazwyczaj dużą zmiennością i różnorodnością objawów. Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów (uszkodzenie różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w różnym czasie). U chorych objawy mogą pojawiać się w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [7], [23].

Do najczęstszych objawów początkowych choroby zalicza się:

- zaburzenia czucia w obrębie  $\geq 1$  kończyny (u 33,0% chorych);
- zaburzenia równowagi i chodu (18,0%);
- utrata wzroku w jednym oku (17,0%);

- podwójne widzenie (13,0%);
- postępujące osłabienie (10,0%);
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6,0%);
- objaw Lhermitte'a (3,0%);
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3,0%);
- dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2,0%) [7].

**Zaburzenia widzenia** – występują u około 60,0% chorych, a u blisko 30,0% od początku choroby. Przyczyną zaburzeń widzenia jest:

- ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, które objawia się ubytkiem w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, pogorszeniem ostrości widzenia, zaburzeniem percepcji kolorów, bólem gałki ocznej i okolicy nadoczołowej po tej samej stronie, nasilającym się w czasie odwodzenia gałki ocznej. Dolegliwości mogą się utrzymywać od kilku godzin do kilku dni; zdarza się, że narastają w ciągu kilku tygodni. U większości chorych objawy ustępują w ciągu 2–3 miesięcy, ale mogą się też utrzymywać nawet przez rok. Rzadko uszkodzenie nerwu wzrokowego jest nieodwracalne i powoduje ślepotę. Brak objawów poprawy po upływie 2 tygodni nakazuje wnikliwą diagnostykę różnicową;
- zaburzenie czynności mięśni okoruchowych, które wskutek niedowładu, wyjątkowo porażenia, objawia się zezem lub podwójnym widzeniem [7].

**Objawy piramidowe** – do najczęstszych objawów uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu stwardnienia rozsianego należą:

- niedowład kończyn (u około 90,0% chorych);
- wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (około 50,0%);
- wygórowane odruchy ścięgniste (około 90,0%) – mogą powodować klonusy, opisywane przez chorych jako drżenia;
- objawy patologiczne – dodatni objaw Babińskiego.

Zwykle dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny); często powodują sztywność i ból [7].

**Objawy mózdkowe**, które obejmują:

- zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia (u 50,0–80,0% chorych) – ataksja i dysmetria są szczególnie zauważalne w próbie palec-nos;
- drżenie głowy i dyzartria (mowa skandowana, u około 50,0% chorych);
- nieukładowe zawroty głowy oraz oczopląs [7].

**Zaburzenia czucia** – w obrębie kończyn są pierwszym objawem choroby u 30% chorych. Zaburzenia czucia obejmują:

- parestezje – opisywane zwykle jako uczucie mrowienia, klucia igiełkami, pieczenia, przechodzenia prądu, rzadziej jako utrata czucia;
- objaw Lhermitte’a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do przodu; uważa się, że jest związany z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego [7].

**Ból** – występuje bardzo często i może być spowodowany zaburzeniami przewodnictwa w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Obserwuje się także neuralgię nerwu trójdzielnego (pierwszy objaw u około 3,0% chorych) i nietypowy ból twarzy [7].

**Zaburzenia czynności poznawczych** – dotyczą znacznego pogorszenia zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienie operacji myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne oraz rzadko występujące otępienie upośledzające funkcjonowanie [7].

**Zaburzenia psychiczne** – mogą obejmować np. śmiech lub płacz nieadekwatnie do sytuacji u około 10% chorych oraz epizod depresji (50,0% chorych) lub obniżenie nastroju w przebiegu choroby [7].

**Zmęczenie** – występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby; może być pierwszym objawem choroby. Zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub przy wysokiej temperaturze otoczenia [7].

**Zaburzenia oddawania moczu i stolca** – zaburzenia oddawania moczu występują u około 80% chorych z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego wskutek nadmiernego lub niedostatecznego działania mięśni wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zwieracza zewnętrznego, dodatkowo występują trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub z całkowitym opróżnieniem pęcherza, prowadzące do zalegania moczu, a także problemy z trzymaniem moczu, powodujące częste parcie na mocz i popuszczanie moczu. Z kolei zaburzenia oddawania stolca obejmują zaparcia u około 70% chorych i rzadko występujące nietrzymanie stolca [7].

**Zaburzenia czynności seksualnych** – występują u około 50,0% kobiet i około 75,0% mężczyzn. Najczęściej spowodowane patologicznym zmęczeniem, zaburzeniami czucia, obniżeniem libido, zaburzeniami wzwodu, spastycznością mięśni, suchością błon śluzowych, zaburzeniami nastroju [7].

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego.

**Tabela 9. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39].**

Objaw	Częstość występowania [%]	
	Kiedykolwiek	Na początku choroby
Niedowłady piramidowe	25,0	90,0
Zaburzenia czucia	35,0	85,0
Zaburzenia koordynacji	15,0	70,0
Zaburzenia kontroli zwieraczy	1,0	65,0
Zaburzenia ostrości widzenia	15,0	60,0
Zawroty głowy	25,0	60,0
Oczopląs	5,0	50,0
Skurcze mięśniowe	1,0	50,0
Zespół zmęzeniowy	2,0	50,0
Podwójne widzenie	8,0	30,0
Dyzartia	1,0	25,0
Dysfagia	0,0	10,0

## 2.5.2. MONITOROWANIE POSTĘPU CHOROBY

Monitorowanie objawów choroby polega przede wszystkim na ocenie stopnia niepełnosprawności pacjenta.

Podstawę monitorowania przebiegu stwardnienia rozsianego stanowi ocena funkcjonalności pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego. Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności [niepełnosprawności] Kurtzkego (EDSS).

W przypadku skali EDSS przeprowadzana jest ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych ośrodkowego układu nerwowego: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Skala jest 10-punktowa, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej [29]. Szczegółowy opis skali przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Rozszerzona skala niewydolności [niepełnosprawności] (EDSS) [29].**

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów Kurtzkiego FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/ cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności; (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Chory leżący, całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

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

Inną skalą służącą do monitorowania postępu choroby jest skala oceny stanu funkcjonalnego MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*). Skala ta powstała na podstawie analizy danych z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz danych dla grupy placebo z badań klinicznych. Skala uwzględnia ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawczych. Badanie kończyn dolnych przeprowadza się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW). Badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9

odpowiadającym im otworach (test 9- hole peg). Do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*; PASAT) [130]. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta wyniki testów T25FW i 9HPT wykazują wzrost, natomiast w przypadku PASAT następuje spadek poprawnych odpowiedzi. Podczas całościowej oceny w teście MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych testów, a co za tym idzie im niższy wynik pacjenta, tym gorszy stan neurologiczny [238].

Do monitorowania stanu chorych na stwardnienie rozsiane wykorzystywane są również metody oceny jakości życia, które w pełni oddają funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Ocenę jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane wykonuje się nie wcześniej niż 3 miesiące od wystąpienia pierwszych objawów [149]. Do najczęściej wykorzystywanych w przypadku chorych na stwardnienie rozsiane zaliczamy: Kwestionariusz do Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (ang. *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*; FAMS), Skalę Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (ang. *Multiple Sclerosis Impact Scale*; MSIS-29), Skalę Ciężkości Zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*; FSS), kwestionariusz SF-36 oraz skalę MSQoL-54 (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*). Badanie jakości życia jest dodatkowo uzupełniane oceną bólu z wykorzystaniem wizualnej analogowej skali bólu (ang. *Visual analogue scale*; VAS).

Skala MSQoL-54 jest skalą specyficzną dla SM, która powstała na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energia, funkcje poznawcze i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Skala ta jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów [150].

Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS) jest stosowany w wersji składającej się z 44 pytań, obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia chorych oceniany jest w 5-punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia [150].

W przypadku skali MSIS-29 została opracowana polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych. Skala ta obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (MSIS-29 *physical*), jak i psychicznego (MSIS-29 *psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 punktów, a wyższy wynik świadczy o gorszej jakości życia [151], [152].

Kwestionariusz SF-36 jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych, które pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia. Składa się z 8 głównych domen: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu codziennych obowiązków z powodu problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Punktacja w każdej domenie mieści się w zakresie 0–100 pkt., a im wyższy wynik tym lepsza jakość życia pacjenta. Wyniki z poszczególnych domen grupuje się w dwa główne komponenty: ogólne funkcjonowanie fizyczne (PCS) oraz ogólne funkcjonowanie psychiczne (MCS) [153].

Skala Ciężkości Zmęczenia (FSS) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7-stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. W przypadku chorych z SM stosowanie niezmodyfikowanej, 9-punktowej skali FSS jest niezalecane – postuluje się stosowanie jej 5-punktowej wersji [154].

Poza monitorowaniem stanu pacjentów/ postępu choroby konieczne jest również monitorowanie bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, prowadzone w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

### **2.5.3. ROKOWANIE W STWARDNIENIU ROZSIANYM**

Biorąc pod uwagę dużą zmienność przebiegu stwardnienia rozsianego rokowanie jest bardzo trudne do określenia i bardzo często jest niepewne [7]. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Najkorzystniejsze rokowanie obserwuje się u osób, u których początkowe objawy choroby były przemijające i mało nasilone, a do momentu wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Z kolei niekorzystne rokowanie obserwuje się w postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu stwardnienia rozsianego poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg rzutowo-remisyjny i 50% w postępującej fazie choroby [7]. Ciężkość choroby jak i jej progresja różni się znacząco u różnych pacjentów. W 10–30% przypadków choroba przebiega łagodnie, około 20% pacjentów charakteryzuje brak objawów klinicznych a kolejne 20% doświadcza szybkiej progresji choroby. Należy zaznaczyć, że u większości pacjentów obserwowany jest pewien stopień progresji choroby [7], [16].

W poniższej tabeli przedstawiono korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym.



**Tabela 11. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [7], [17].**

<b>Niekorzystne czynniki rokownicze</b>	<b>Korzystne czynniki rokownicze</b>
Płeć męska	Płeć żeńska
Zachorowania po 40. roku życia	Młodszy wiek w momencie rozpoznania choroby
Poważne zmiany widoczne w MRI mózgu	Normalny obraz MRI
Znaczna niepełnosprawność po 5 latach	Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach
"Wielooogniskowy" zespół izolowany klinicznie	Zapalenie nerwu wzrokowego
Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca	Mało nasilone i przemijające objawy początkowe
Postać choroby przewlekle postępująca	Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów
Duża częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat	Długi czas do drugiego rzutu

MRI – rezonans magnetyczny.

Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą śmiertelną, z wyjątkiem rzadkich przypadków ciężkiej postaci choroby. Zazwyczaj chorych na stwardnienie rozsiane charakteryzuje zbliżona długość życia do tej obserwowanej w danym społeczeństwie, pod warunkiem odpowiedniego leczenia. Średni czas przeżycia od momentu zachorowania wynosi 35–40 lat, a przeżycie jest zależne od płci i wieku [42].

Należy podkreślić, że przeprowadzone w Polsce między 1960 a 1995 rokiem badanie wykazało, że życie chorego na stwardnienie rozsiane było krótsze o 17 lat względem średniej długości życia populacji generalnej [99]. Należy jednak podkreślić, że powyższe obserwacje przeprowadzone były w okresie przed wprowadzeniem leczenia interferonem. Inne doniesienie wskazuje na skrócenie naturalnego czasu przeżycia średnio o 6-7 lat, w wyniku następstwa objawów neurologicznych, ograniczonej aktywności i unieruchomienia [133]. Potwierdzeniem powyższego są wyniki trwającego 50 lat badania przeprowadzonego w Norwegii, które wykazało, że mediana przeżycia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wyniosła 43 lata od pierwszego wystąpienia, natomiast w populacji ogólnej o zgodnej charakterystyce – 49 lat [100].

## **2.6. OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.6.1. OBCIĄŻENIE KLINICZNE**

Występowanie choroby u młodych dorosłych w połączeniu z jej przewlekłą i progresywną naturą oznacza, że stwardnienie rozsiane związane jest ze znacznymi obciążeniami dla chorego, ale także jego otoczenia.

Efekty neurologiczne w przebiegu stwardnienia rozsianego wpływają na funkcje poznawcze, psychiczne, moczowo-płciowe, pokarmowe, trawienne, wzrokowe oraz mózgowie i mogą również skutkować bólem i zmęczeniem. Kliniczny obraz choroby może być podzielony na:

- pierwotne objawy – wywołane patologicznym stanem;
- komplikacje – wtórne objawy będące wynikiem komplikacji związanych z pierwotnymi objawami;

- następstwa – trzeciorzędowe objawy będące wynikiem wpływu stwardnienia rozsianego na codzienne życie [49] (por. poniższa tabela).

**Tabela 12. Kliniczne prezentacje stwardnienia rozsianego [49].**

Pierwotne objawy	Komplikacje	Następstwa
Ataksja Problemy z równowagą i koordynacją Dysfunkcja jelita/pęcherza Zmiany poznawcze Zmęczenie Problemy z chodzeniem Ból Parestezje Zmianych psychologiczne Zaburzenia seksualne Apstyczność Problemy z mową Drżenie Zaburzenia widzenia Osłabienie	Przykurcze mięśniowe Niedożywienie Odleżyny Nawracające infekcje układu moczowego Infekcje układu oddechowego Kamienie moczowe	Problemy emocjonalne Problem finansowe Problem społeczne/osobiste Problemy zawodowe

Z uwagi na fakt, że uszkodzenia neurologiczne kumulują się, objawy stwardnienia rozsianego mogą być chroniczne, powodując postępującą niepełnosprawność [49]. Stopień progresji niepełnosprawności jest zróżnicowany we wczesnych latach choroby i łagodna/ umiarkowana niepełnosprawność może nie rozwinąć się nawet przez 20 lat. Jednak, kiedy niepełnosprawność już się rozwinie, wtedy zaczyna postępować bardzo szybko i większość pacjentów osiąga ciężką niepełnosprawność w ciągu 6-9 lat [96]. Pomimo, że po upływie 20 lat po rozpoznaniu choroby około 2/3 pacjentów nie potrzebuje do funkcjonowania wózka inwalidzkiego, to osoby te zazwyczaj poruszają się o lasce lub kuli [16]. Inne źródła wskazują, że po okresie 15 lat trwania choroby około 60% chorych porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować [6]. Z kolei na stronie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje wskazujące, że po okresie dwóch lat od rozpoznania choroby większość chorych przechodzi na rentę [48].

Zaburzenia poznawcze dotyczą około 40-70% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i mogą powodować istotne problemy społecznie i zawodowe. Wśród pacjentów z zaburzonymi funkcjami poznawczymi istnieje istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zatrudnienia [50], [52]. W ciągu 2 lat od diagnozy, pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane osiągają niższy wynik testów językowych, zdolności koncentracji oraz przetwarzania informacji w porównaniu ze zdrowymi osobami [54].

## 2.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane ma negatywny wpływ na większość obszarów życia, co prowadzi do znacznego obniżenia jego jakości. U większości osób choroba wywiera wpływ na wszystkie aspekty życia, zmianie ulegają plany i decyzje odnośnie przyszłości, jak i stosunki rodzinne, przyjacielskie czy relacje z otoczeniem.

Postępująca niepełnosprawność staje się przyczyną zmniejszonej zdolności do wykonywania codziennych czynności, utraty zainteresowania aktywnościami społecznymi oraz trudności w utrzymaniu zatrudnienia. Jakość życia pogarsza się wraz ze progresją choroby, w wyniku występowania kolejnych objawów, takich jak m.in. dysfunkcje pęcherza, pogorszenie jakości snu, obniżenie funkcji poznawczych oraz trudności z mową. Silny stres wynikający z przewlekłej choroby może objawiać się problemami w utrzymaniu relacji, co w ostateczności może doprowadzić do izolowania się chorego czy rozpadu związku [56], [65], [66].

Badania przeprowadzone w Europie i Stanach Zjednoczonych w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. *Short-Form 36*) wykazały, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym uzyskują istotnie niższą wartość w porównaniu z populacją ogólną [67]. Wpływ choroby na jakość życia jest obserwowany nawet w pierwszych latach od diagnozy – pacjenci z łagodną postacią stwardnienia rozsianego raportują wartości średnio o 30% niższe w porównaniu z populacją ogólną [95].

Biorąc pod uwagę, że istotnym celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zminimalizowanie negatywnego wpływu schorzenia na codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich dotychczasowe życie, ocena jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stanowi ważny element procesu zarówno diagnostycznego jak i terapeutycznego. W Polsce przeprowadzonych zostało wiele badań oceniających jakość życia chorych z SM.

W badaniu Selmaj 2017 [139] analizowano zmianę jakości życia w zależności od stopnia niepełnosprawności (ocenianego w skali EDSS) u 411 pacjentów z Polski cierpiących na stwardnienie rozsiane, z czego 64% chorych objętych badaniem miało rzutowo-remisyjną postać choroby. W badaniu wykazano, związek pomiędzy spadkiem użyteczności mierzonej w skali EQ-5D a niepełnosprawnością, wskazując równocześnie, że spowolnienie progresji choroby może pozytywnie wpływać na jakość życia chorych.

Z kolei celem badania Snarska 2015 [158] była ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane oraz poznanie czynników wpływających na tę ocenę. Badanie przeprowadzono wśród 100 chorych na stwardnienie rozsiane (leczonych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku) za pomocą kwestionariusza skonstruowanego na potrzeby badań oraz standaryzowanej skali WHOQOL-BREF i skali EDSS. Dodatkowo analizowano ewentualne czynniki mogące mieć wpływ na ocenę jakości życia. Badania przeprowadzono wśród 100 chorych na stwardnienie rozsiane za pomocą kwestionariusza skonstruowanego na potrzeby badań oraz standaryzowanej skali WHOQOL-BREF i Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (EDSS). Średnia wieku badanych chorych wynosiła  $41,9 \pm 10,3$  lat, a średnia czasu trwania choroby  $11,1 \pm 8,9$  lat. Wśród objętych badaniem chorych:

- średni stopień niepełnosprawności według skali EDSS wynosił  $2,7 \pm 2,0$ ;
- ogólna ocena jakości życia i własnego zdrowia wynosiła  $3,4 \pm 0,9$ ;

- ocena własnego zdrowia wynosiła  $2,9 \pm 0,8$ .

Ponadto, w badaniu wykazano, że nieprawność chorych wzrasta wraz z wiekiem chorego, czasem trwania choroby, liczbą rzutów, a zmniejszała się w wyniku zastosowanego leczenia oraz wpływała na funkcjonowanie we wszystkich obszarach. Z kolei na pogorszenie ogólnej jakości życia chorych wpływał czas trwania choroby, liczba hospitalizacji, liczba rzutów i stopień niepełnosprawności, a nie wpływał okres postawienia diagnozy, zastosowane leczenie, jak również wiek zachorowania [158].

W badaniu Bejer 2015 [159] oceniano zależność pomiędzy jakością życia pacjentów (ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36) ze stwardnieniem rozsianym a stopniem niepełnosprawności (ocenianą za pomocą skali EDSS). Badanie zostało przeprowadzone na grupie 40 chorych (80% stanowiły kobiety) podczas spotkania Oddziału Rzeszowskiego Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego. Wśród wszystkich 8 kategorii kwestionariusza SF-36 ankietowani najsłabsze wyniki uzyskali w zakresie ogólnego stanu zdrowia, ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz w zakresie witalności. W badaniu wykazano również, że jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest gorsza w wymiarze fizycznym niż w wymiarze mentalnym. Jednocześnie, wraz z obniżaniem się sprawności do poziomu 6,5 pkt wg EDSS (duża niesprawność), jakość życia pogarsza się w obszarze funkcjonowania fizycznego.

Również Oddział w Lublinie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego przeprowadził analizę jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym przy pomocy sondażu diagnostycznego, wśród osób przebywających w środowisku domowym, a także na forach internetowych poświęconych SM. Badaniem objęto 78 osób, z czego blisko połowa (48,7%) cierpiała na rzutowo-remisyjną postać choroby. W badaniu wykazano, że stwardnienie rozsiane jest przyczyną chronicznego zmęczenia, które odbiera pacjentom ochotę do podejmowania wszelkiej aktywności. Prowadzi to do znacznego obniżenia jakości życia oraz zaniżania przez chorych ogólnej oceny stanu zdrowia. Choroba destrukcyjnie wpływa na stan psychiczny pacjentów poprzez negatywne uczucia wywołane przez zaburzenia myślenia oraz problemy z pamięcią i z koncentracją uwagi. Głównym problemem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest przewyciężenie funkcjonalnych deficytów związanych z chorobą. Wydolność funkcjonalna warunkuje fizyczny aspekt jakości życia jednostki, jakość nawiązywanych przez chorego relacji społecznych oraz jego funkcjonowanie w środowisku [160].

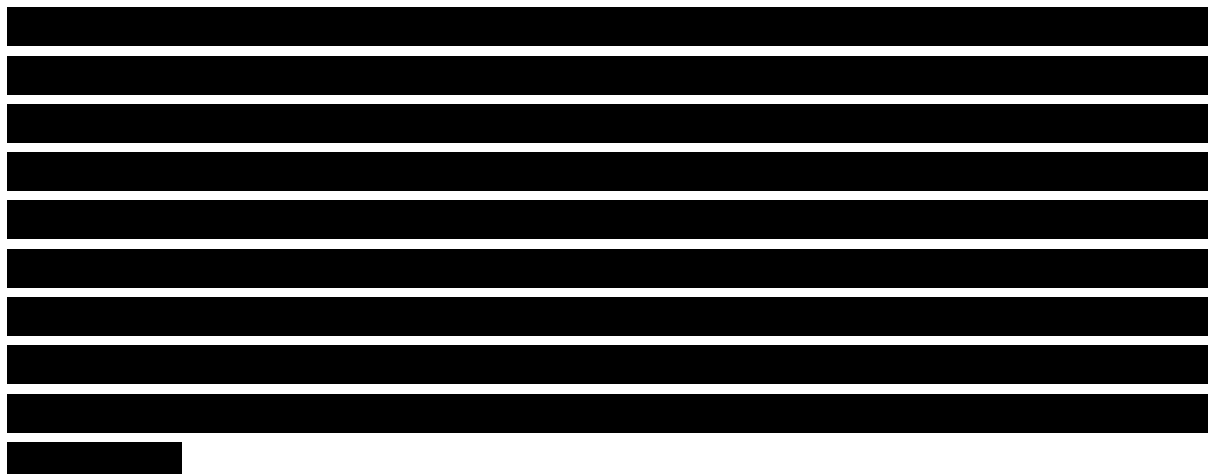
### **Problemy z podawaniem leków w formie dożylniej**

Niektóre DMT stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego podawane są drogą dożylną. Niemniej jednak u niektórych pacjentów obserwowana jest

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### **2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE**

Stwardnienie rozсіяne stanowi złożony problem zdrowotny, a ze względu na jej przewlekły i postępujący charakter prowadzący do utraty sprawności chorych, generuje dość wysokie koszty społeczno-ekonomiczne.

Pacjenci cierpiący na stwardnienie rozсіяne muszą zmagać się z uciążliwymi oraz nieprzewidywalnymi objawami choroby, działaniami niepożądanymi występującymi w czasie stosowanego leczenia oraz pogarszającym się poziomem sprawności fizycznej. Wszystkie te czynniki mają wpływ na ogólną kondycję psychiczną pacjenta oraz na jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Wśród społecznych konsekwencji stwardnienia rozсіяnego można wymienić: występowanie stanów depresyjnych/obniżenia nastroju lub depresji u chorych, utratę pracy, obniżenie dochodów, rezygnację z posiadania potomstwa, konieczność zmiany planów życiowych, pojawienie się problemów w związkach czy w relacjach z partnerami, rodziną i najbliższym otoczeniem, rezygnację z hobby czy ograniczenie samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności, jak również większą skłonnością do skrajnych zachowań takich jak sięganie po różnego rodzaju używki czy podejmowanie prób samobójczych [156], [157].

Ponieważ nie istnieje leczenie przyczynowe stwardnienia rozсіяnego, choroba generuje koszty przez całe życie pacjenta [112]. Kosztami obciążone jest zarówno państwo poprzez finansowanie leczenia, jak również sam pacjent oraz jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych, a nierzadko również w związku z utratą pracy [156].

Całkowite roczne koszty leczenia stwardnienia rozсіяnego oszacowano na poziomie 14,6 miliarda euro w Europie (2010 r.) oraz 28 miliardów dolarów w Stanach Zjednoczonych (2011 r.) [113], [114]. W badaniu TRIBUNE oszacowano roczne koszty leczenia stwardnienia rozсіяnego w przeliczeniu na jednego pacjenta we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, w zależności od typu stwardnienia rozсіяnego. Najwyższe koszty całkowite zaobserwowano u pacjentów z wtórno

postępującą postacią stwardnienia rozsianego, którzy charakteryzują się wyższym stopniem niepełnosprawności niż pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby [115].

Koszty pośrednie są znaczącą składową kosztów całkowitych związanych z chorobą. W badaniu TRIBUNE koszty pośrednie stanowiły około 30% kosztów całkowitych w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej SM oraz 52% w przypadku postaci wtórnie postępującej [115]. Koszty pośrednie wynikają przede wszystkim z utraty produktywności z powodu wczesnego wystąpienia choroby i mogą dotyczyć zarówno pacjentów jak i ich opiekunów. Wraz z postępem choroby, konieczna jest również coraz większa pomoc w wykonywaniu codziennych czynności.

W raporcie opracowanym w 2014 roku przez ekspertów Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie oszacowano, że rocznie utracona produktywność spowodowana stwardnieniem rozsianym dochodzi do 4 446 lat [109]. W zależności od przyjętej metody szacowania kapitału ludzkiego, w latach 2012-2015 chorzy na SM generowali koszty pośrednie na poziomie od 181,88 mln zł do 494,54 mln zł. Obserwowano dynamiczny (12 proc.) spadek kosztów pośrednich w wyniku utraty produktywności chorych na SM w 2016 r. w stosunku do 2015 r. Jednym z czynników, który miał na to wpływ może być poprawiający się rok do roku dostęp chorych w Polsce do nowoczesnych terapii [156].

Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) oraz raportem [98] w Polsce w 2012 roku wydano 14,8 tys. zaświadczeń lekarskich z powodu stwardnienia rozsianego. Liczba ta związana jest z prawie 244 tys. dni absencji chorobowej z powodu stwardnienia rozsianego. Warto również zaznaczyć, że przeciętne trwanie jednego zaświadczenia lekarskiego w 2012 roku wyniosło prawie 17 dni. W 2012 roku co najmniej jedno zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego otrzymało 5,3 tys. osób, a przeciętna absencja chorobowa jednego chorego wyniosła ponad 46 dni. Zdecydowanie częściej zaświadczenie lekarskie wystawiano kobietom (67,0%) w porównaniu do populacji chorych mężczyzn. Warto również zaznaczyć, że najwięcej wydanych zaświadczeń lekarskich z tytułu niezdolności do pracy z powodu stwardnienia rozsianego dotyczyło osób między 30. a 49. rokiem życia. Dodatkowo lekarze orzecznicy ZUS w 2012 roku z powodu stwardnienia rozsianego wydali ponad 450 orzeczeń pierwszorazowych oraz ponad 3,5 tys. orzeczeń ponownych w związku z niezdolnością do pracy. W obu przypadkach zdecydowaną większość stanowiły kobiety [98].

Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosły od ok. 256 mln zł w 2012 r. do ok. 296 mln zł w 2015 r. W wydatkach ogółem dominującą pozycję stanowiły wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy. W 2015 r. renty pobierało 19,3 tys. osób na łączną kwotę ok. 267 mln zł. Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w skali 2015 r. wyniosła ok. 14 tys. zł. Liczba dni absencji chorobowej w 2016 r. (250 tys. dni) w porównaniu z rokiem poprzednim (258

tys. dni) spadła o 3,3 proc. (8 tys. dni). W 2016 r. liczba osób ubezpieczonych w ZUS, którym przynajmniej raz w ciągu roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu stwardnienia rozsianego wyniosła 6 tys., przeciętna absencja chorobowa skumulowana (wynikająca z sumy dni absencji w roku dla danej osoby) przypadająca na 1 osobę wyniosła 41,79 dnia i w porównaniu z 2015 r. była krótsza o ok. 2 dni [156].

Realne koszty i obciążenia społeczne związane ze stwardnieniem rozsianym oceniono m.in. w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Fundację Urszuli Jaworskiej we współpracy z ekspertami z Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia w 2017 roku wśród 410 chorych na stwardnienie rozsiane [156]. Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenia społeczne [156].**

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

Wyniki badania wskazują, że w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u 19,9% chorych stwierdzono najwyższe stopnie niepełnosprawności, 66,3% chorych nie pracowało zawodowo z powodu choroby, 20,7% wymagało stałej opieki u 3,3% konieczne było zapewnienie opieki formalnej [156].

Dane dotyczące kosztów, zdolności do pracy, jakości życia oraz nasilenia objawów choroby u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce pochodzą także z kwestionariusza, stanowiącego część retrospektywnego, przekrojowego badania, przeprowadzonego w 16 krajach europejskich w latach 2015-2016. Na zaproszenie Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego i Fundacji NeuroPozytywni 411 polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wypełniło internetową ankietę [139]. Dane demograficzne chorych zaprezentowana w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Charakterystyka demograficzna pacjentów biorących udział w ankietowym badaniu [139].**

Cecha	Wszyscy pacjenci	Łagodne SM (EDSS 0-3)	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5)	Ciężkie SM (EDSS 7-9)
<b>Liczba pacjentów</b>	411	240 (58,4%)	117 (28,5%)	54 (13,1%)
<b>Odsetek kobiet</b>	73,5%	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów samotnie</b>	17,0%	17,9%	17,9%	11,1%
<b>Średni wiek [SD; lata]</b>	39,7 (12,3)	35 (9,5)	45 (12,4)	51 (11,1)
<b>Wykształcenia</b>				
<b>Podstawowe</b>	0,7%	-	-	-

Cecha	Wszyscy pacjenci	Łagodne SM (EDSS 0-3)	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5)	Ciężkie SM (EDSS 7-9)
<b>Średnie</b>	7,3%	-	-	-
<b>Zawodowe</b>	32,6%	-	-	-
<b>Wyższe</b>	59,4%	-	-	-
<b>Zatrudnienie</b>				
<b>Pacjenci w wieku produkcyjnym</b>	387 (94,2% <sup>a</sup> )	235 (97,9%)	105 (89,7%)	47 (87,0%)
<b>Obecnie zatrudnieni lub samozatrudnieni</b>	234 (56,9% <sup>a</sup> )	179 (74,6%)	46 (39,3%)	9 (16,7%)
<b>Pacjenci w wieku produkcyjnym, zatrudnieni lub samozatrudnieni</b>	228 (58,9% <sup>b</sup> )	177 (75,3%)	43 (41,0%)	7 (17,0%)
<b>Pracujący na pełny etat</b>	0	-	-	-
<b>Pacjenci na długoterminowym urlopie (&gt;3 ≤12 miesięcy)</b>	15 (6,4% <sup>c</sup> )	-	-	-
<b>Pacjenci na zwolnieniu lekarskim (ostatnie 3 miesiące)</b>	72 (30,8% <sup>c</sup> )	-	-	-
<b>Pacjenci niepracujący z powodu SM</b>	125 (32,3% <sup>c</sup> )	-	--	-
<b>Pacjenci na rencie inwalidzkiej</b>	98 (25,3% <sup>b</sup> )	18 (7,7%)	44 (41,9%)	36 (76,6%)
<b>Informacje dotyczące przebiegu choroby (SM)</b>				
<b>Średni wiek w momencie diagnozy [SD, lata]</b>	32,16 (9,77)	30 (8,4)	36 (10,4)	36 (10,5)
<b>Średni wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby [SD, lata]</b>	27,26 (8,58)	26 (7,3)	29 (9,7)	31 (9,5)
<b>Średni wynik w skali EDSS [SD, punkty]</b>	3,5 (2,3)	1,8 (0,9)	5,1 (0,9)	7,6 (0,6)
<b>Odsetek pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią SM</b>	262 (63,7%)	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów z rzutami</b>	76 (18,5%)	43 (17,9%)	29 (24,8%)	4 (7,4%)
<b>Odsetek pacjentów stosujących leki modyfikujące przebieg choroby</b>	224 (54,5%)	72,1%	36,8%	14,8%

a) Ze wszystkich ankietowanych pacjentów (N=411); b) Spośród pacjentów w wieku produkcyjnym (N=387); c) Spośród pracujących pacjentów (N=234).

Zdecydowaną większość ankietowanych pacjentów z SM stanowiły osoby młode (94,2% w wieku produkcyjnym) oraz osoby z nawracająco-ustępującą postacią SM (63,7%). Żaden z chorych nie pracował na pełen etat; 32,3% pacjentów w ogóle nie pracowało z powodu stwardnienia rozsianego a 25,3% otrzymywało rentę inwalidzką. Odsetek pacjentów pracujących bądź pobierających rentę był uzależniony od stopnia ciężkości stwardnienia rozsianego. Zaledwie 17% chorych z ciężką postacią SM pracowało a aż 76,6% było na rencie [139].

Spośród pacjentów stosujących leki II linii modyfikujące przebieg choroby, 4,9% stosowało natalizumab; 12,9% fingolimod a 0,4% teryflunomid.



Istotne problemy u pacjentów stanowiły:

- męczliwość dla 97% chorych;
- problemy ze zdolnościami poznawczymi dla 71% chorych;
- ból i lęk odpowiednio dla 78% i 75% chorych;
- codzienne czynności dla 63% chorych;
- mobilność dla 61% chorych;
- samoopieka dla 28% chorych.

Zgodnie z oczekiwaniami, trudności wzrastały wraz z postępem i nasileniem choroby. Problem z samoopieką dotyczył tylko pacjentów z ciężkim SM, podczas gdy ból/dyskomfort i lęk/depresja występowały już na wczesnych etapach choroby [139].

Stosunkowo duża liczba chorych tj. 21% - wymagała hospitalizacji najczęściej na oddziale neurologicznym, przez średnio 6,5 dnia, natomiast 12,5% pacjentów korzystała z centrów rehabilitacji. Inwestycje w sprzęt i urządzenia wspomagające mobilność zostały dokonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy dla lub przez 123 pacjentów (29,9%) i obejmowały najczęściej zakup chodzików i dostosowanie samochodu lub domu do potrzeb chorego [139].

**Tabela 15. Całkowite średnie roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (w PLN, w 2015 roku) [139].**

Cecha	Łagodne SM (EDSS 0-3) Średnia (SD) [PLN]	Umiarkowane SM (EDSS 4-6,5) Średnia (SD) [PLN]	Ciężkie SM (EDSS 7-9) Średnia (SD) [PLN]
<b>Koszty całkowite</b>	48 700 (30 500)	59 200 (36 800)	81 600 (41 500)
<b>Koszty opieki zdrowotnej</b>	40 049 (24 377)	27 767 (28 303)	14 661 (20 303)
<b>Opieka szpitalna</b>	1817 (5228)	4494 (8092)	4335 (9338)
<b>Dzienne koszty</b>	1716 (3552)	1689 (6398)	683 (2552)
<b>Konsultacje</b>	867 (1660)	1018 (1549)	996 (1730)
<b>Testy</b>	1267 (1670)	710 (1402)	361 (382)
<b>Leki</b>	1652 (3591)	4046 (8141)	2447 (4477)
<b>Leki modyfikujące przebieg choroby</b>	32 729 (22 964)	15 810 (24 098)	5 839 (17 172)
<b>Pomoc i nieformalne koszty</b>	2592 (6799)	7898 (11 129)	25 905 (23 247)
<b>Opieka społeczna</b>	211 (1870)	558 (2036)	3450 (12 967)
<b>Inwestycje</b>	365 (1610)	1401 (3202)	2978 (4612)
<b>Nieformalna opieka</b>	2017 (6070)	5939 (9221)	19 477 (17 187)
<b>Całkowite koszty bezpośrednie</b>	42 641 (25 413)	35 664 (29 548)	40 566 (31 511)
<b>Krótkoterminowa absencja w pracy</b>	1258 (4251)	498 (2229)	0 (0)
<b>Długoterminowa absencja w pracy, niezdolność do pracy lub wcześniejsza emerytura</b>	4792 (15 348)	23 061 (27 892)	41 064 (26 098)
<b>Całkowite koszty pośrednie</b>	6050 (15 541)	23 559 (27 565)	41 064 (26 098)

Uśrednione całkowite roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta z łagodnym SM wynosiły 48 700 PLN, z umiarkowanym SM 59 200 PLN, natomiast w przypadku ciężkiej postaci SM były najwyższe i wynosiły 81 600 PLN. Średni koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na średnio

3 990 PLN. W przypadku pacjentów z wynikiem w skali EDSS >6 pkt., 53% chorych wymagało pomocy rodziny przez średnio 14,1 dni w miesiącu i 5,1 godziny dziennie [139].

Według danych NFZ w latach 2008-2016 liczba pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane w Polsce była stabilna i wynosiła około 43 tysiące rocznie. Koszty leczenia ponoszone przez NFZ wynikały przede wszystkim z finansowania terapii lekowych w postaci rzutowej stwardnienia rozsianego. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [156].

**Tabela 16. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [156].**

Wydatki	2008 r.	2016 r.
Wydatki na terapię pacjentów	137 mln zł	400 mln zł
Średnie wydatki w przeliczeniu na jednego pacjenta	3,5 tys. zł	9,2 tys. zł
Wydatki na programy lekowe w SM	ok. 74 mln zł	ok. 312 mln zł

Średnie wydatki na pacjenta wzrosły z 3,5 tys. zł w 2008 roku do kwoty ponad 9,2 tys. zł /pacjenta w 2016 roku. Odsetek pacjentów, dla których NFZ finansował terapię w ramach programów lekowych wyniósł ok. 43% (10 717 pacjentów) w 2016 r. W 2008 roku NFZ wydatkował na programy lekowe w SM około 74 mln zł, a w 2016 roku około 312 mln zł. Średnia wartość terapii jednego pacjenta wyniosła ok. 28,7 tys. zł. W analizowanym okresie, od 2008 do 2016 roku, znacząco wzrosło finansowanie świadczeń zdrowotnych w ramach NFZ dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Poprawił się dostęp chorych do nowoczesnej terapii, ciągle jednak występują kolejki do świadczeń, problemy z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz znaczące różnice w finansowaniu świadczeń zdrowotnych dla pacjentów z SM pomiędzy województwami [156].

## 2.7. METODY LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO

### 2.7.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W związku z faktem, że stwardnienie rozsiane należy do grona chorób nieuleczalnych obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia stwardnienia rozsianego obejmuje trzy główne elementy:

- **leczenie objawowe** – obejmuje łagodzenie objawów choroby tj.: ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne;
- **leczenie rzutu choroby** – polega na minimalizowaniu uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia choroby; minimalizacja następstw rzutu;
- **leczenie modyfikujące przebieg choroby** – dotyczy zmniejszenia częstości rzutów i wydłużenia czasu remisji, a przez to powoduje spowolnienie postępu niepełnosprawności [7].

## Leczenie objawowe

Leczenie objawowe stosowane jest w zależności od rodzaju występujących dolegliwości w odniesieniu do spastyczności, osłabienia mięśni, drżenia i ataksji, bólu, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń oddawania moczu, zaparć oraz zaburzeń czynności seksualnych [7]. Zastosowanie tej terapii ma na celu przede wszystkim całkowite wycofanie lub przynajmniej zminimalizowanie objawów neurologicznych, które pojawiają się pod postacią rzutu, a także łagodzenie skutków postępu choroby [27]. Skuteczne łagodzenie objawów stwardnienia rozsianego znacząco poprawia jakość życia chorych. W przypadku większości chorób przewlekłych, wielodyscyplinarne podejście jest kluczem do skutecznego leczenia i łagodzenia objawów tych schorzeń [25]. Leczenie spastyczności ma na celu poprawę funkcjonowania chorego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, ułatwienie opieki (pielęgnacji) oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni (w przypadku chorych ze znacznym osłabieniem mięśni leczenie spastyczności nie jest wskazane, ponieważ zmniejszenie napięcia mięśniowego może uniemożliwić poruszanie się), leczenie farmakologiczne obejmuje: miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa).

W przypadku leczenia inwazyjnie ciężkiej spastyczności stosuje się dokanałowe podanie baklofenu, fenolu oraz przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego i blokadę fenolową lub alkoholową nerwów obwodowych. Leczenie bólu obejmuje podanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, gabapentyna), leków przeciwdepresyjnych (imipramina) oraz leków zwiotczających mięśnie (baklofen). Dodatkowo, w przypadku drżenia i ataksji leczenie farmakologiczne opiera się na podaniu gabapentyny, choć leczenie to jest mało skuteczne. Leczenie zaburzeń psychiatrycznych zależne jest od rodzaju występujących zaburzeń [7]. Osłabienie, zmęczenie mięśni jest widocznym objawem chorych na SM. W terapii farmakologicznej zmęczenia stosuje się między innymi amantadynę, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetynę, lub rzadziej modafinil). Dodatkowo w niektórych krajach stosuje się dalfamprydynę w celu poprawy przewodnictwa potencjału czynnościowego w aksonach pozbawionych mieliny poprzez zahamowanie kanałów potasowych, co w efekcie przyczynia się do zwiększenia szybkości chodu [7], [25]. Leczenie zaburzeń oddawania moczu w początkowym okresie może ograniczyć się do zmniejszenia ilości przyjmowanych płynów i regularnego oddawania moczu, przy czym w późniejszym etapie konieczne jest włączenie leczenia farmakologicznego, które zazwyczaj jest mało skuteczne ze względu na dyssynergię pęcherza moczowego [7].

Niezwykle istotne znaczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego odgrywa kompleksowa i systematyczna rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby (między innymi osłabienia mięśniowego), poprawę funkcjonowania pacjenta i poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie przez pacjenta sprawności [7], [25].

### **Leczenie rzutu choroby**

W przypadku wystąpienia rzutu choroby stosuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy (metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g raz dziennie przez kolejne 5 dni oraz w przypadku łagodniejszych rzutów prednizon doustnie w dawce 60 mg/dzień przez 10 dni) [7], [16], [26]. Nie zaleca się długotrwałego leczenia przy zastosowaniu glikokortykosteroidów, ponieważ leki te mogą powodować poważne działania niepożądane, przy czym nie wpływają na progresję choroby [16].

Dodatkowo, inną możliwością leczenia rzutów choroby jest zastosowanie zastrzyków hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) lub plazmafereza (wymiana osocza). Terapie te są jednak przeznaczone wyłącznie dla małej grupy pacjentów z bardzo ostrymi objawami, którzy nie reagują na leki steroidowe [16].

### **Leczenie modyfikujące przebieg choroby**

Leki wpływające na przebieg choroby tj.: leki immunomodulujące i immunosupresyjne, mają na celu modyfikowanie, spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów (okresów zaostrzeń objawów), złagodzenie intensywności rzutów, zahamowanie postępu niepełnosprawności pacjentów i poprawę jakości ich życia (leki wpływające na jeden z zasadniczych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego). Leki modyfikujące przebieg choroby są skuteczne u około 30% pacjentów zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [27], [28]. Z uwagi na to, że wybór metod terapii stwardnienia rozsianego jest coraz większy, podczas wyboru leków należy kierować się znajomością mechanizmów ich działania różnych leków oraz profilem bezpieczeństwa. Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej i dążyć do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego pacjenta [141].

Decyzję o włączeniu leczenia modyfikującego przebieg choroby (ang. *Disease-modifying therapy*, DMT) powinien podjąć lekarz neurolog opiekujący się chorym. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki te można podzielić na leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii [97]. Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki II linii dla pacjentów, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku [103].

Do grupy leków pierwszego rzutu zalicza się leki immunomodulujące, takie jak: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, ozanimod, ponosimed, ofatumumab. Leczenie za pomocą interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponosimodu oraz ofatumumabu powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy (tzw. *switch*). U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć

zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania rezonansu magnetycznego bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych. Wykonywanie badania u chorych na stwardnienie rozsiane zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego. W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W ramach leczenia II linii zaleca się stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu oraz mitoksantronu. Natalizumab i alemtuzumab zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku [103].

Najnowsze wytyczne NICE wskazują również na możliwość zastosowania:

- okrelizumabu w rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w przypadku braku możliwości zastosowania alemtuzumabu oraz w postaci pierwotnie postępującej;
- siponimodu w wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z objawami aktywnej choroby;
- kladrybiny w wysoce aktywnej, szybko rozwijającej się, ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego lub w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby [143].

Leki immunosupresyjne takie jak: mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna, stosowane są wyłącznie w szczególnych sytuacjach, w ramach III linii leczenia, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego [7], [19].

Dostępne strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszenie częstości rzutów stwardnienia rozsianego, a także na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, co w konsekwencji przyczynia się do spowolnienia rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności, a także poprawia jakość życia chorych [110].

### **2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., leczenie chorych na stwardnienie rozsiane lekami modyfikującymi przebieg choroby jest

aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [4]. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.29 powstał na skutek połączenia wcześniejszych wersji programu B.29 i B.46. Wskazanie kliniczne, które jest aktualnie przedmiotem wniosku refundacyjnego obejmuje uwzględnienie natalizumabu podwanego podskórnie w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego [REDACTED] u dorosłych pacjentów; pozostałe kryteria kwalifikacji do terapii natalizumabem podawanym podskórnie są zbieżne z kryteriami kwalifikacji dla natalizumabu podawanego dożylnie.

W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” finansuje się leczenie stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem leków:

- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w I linii leczenia: interferon beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif 44®), interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®), peginterferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®), octan glatirameru (produkty lecznicze Copaxone®, Remurel®), fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®), teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®), ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®), ponosimod (produkt leczniczy Ponvory®), ofatumumab (produkt leczniczy Kesimpta®);
- w postaci rzutowo-remisyjna (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®), fingolimod (produkt leczniczy Gilenya®, Gaxenim®), natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®), kladrybina (produkt leczniczy Mavenclad®);
- w postaci szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina;
- w postaci pierwotnie postępującej (PPMS): okrelizumab;
- w postaci wtórnie postępującej (SPMS): interferon beta-1b, siponimod (produkt leczniczy Mayzent®) [4], [6].

**Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w postaci dożylnej w aktualnie obowiązującym programie B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [6]** obejmują:

- wiek od 12. roku życia,
- brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu,
- pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponosimodem lub ofatumumabem, definiowaną jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów w poprzednich 12. miesiącach oraz co najmniej jedno nowe ognisko GD+ lub co najmniej dwa nowe ogniska w sekwencji T2;

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby rozpoznawaną, kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:
  - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność; zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
    - co najmniej jedna nowa zmiana Gd+ lub
    - co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
- do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:
  - pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia;
  - pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;
  - pacjentów uprzednio leczonych przez okres minimum 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu [6].

Główną konsekwencją połączenia programu lekowego B.29. i B.46. było złagodzenie kryteriów kwalifikacji do II linii leczenia w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz w przypadku szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. We wcześniej obowiązującym programie lekowym B.46 do leczenia kwalifikowano pacjentki po niepowodzeniu terapii I rzutu, definiowanym jako wystąpienie jednego lub więcej rzutów wymagających leczenia sterydami oraz jednego lub więcej nowych zmian po wzmożeniu gadolinem [Gd+] lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 a w przypadku populacji z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, wystąpienie dwóch lub więcej rzutów wymagających leczenia sterydami oraz jednego lub więcej nowych zmian Gd+ lub znaczącego zwiększenia liczby zmian T2, w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [4] w terapii stwardnienia rozsianego w Polsce refundowane są również następujące leki:

- metyloprednizolon (produkt leczniczy Solu-Medrol®) w postaci roztworu do wstrzykiwań refundowany w terapii zaostrzeń w przebiegu stwardnienia rozsianego (leczenie rzutu choroby), w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność ryczałtowa pacjenta),

- oksybutynina (produkty lecznicze: Ditropan®, Driptane®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%),
- tizanidyna (produkty lecznicze: Sirdalud MR®, Tizanor®) refundowana w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (odpłatność pacjenta w wysokości 30%).

### **Natalizumab w postaci przeznaczonej do podawania podskórnego nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu RRMS.**

Raport opracowany przez *Charles River Associates* w 2014 roku wskazał na bardzo małą dostępność do nowoczesnego leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Spośród 15 wybranych do analizy krajów (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Norwegia, Polska, Rumunia, Hiszpania, Wielka Brytania, Słowenia, Szwecja) Polska zajmuje ostatnie miejsce z najniższym wskaźnikiem chorych na stwardnienie rozsiane otrzymujących leczenie modyfikujące przebieg choroby. Wskaźnik ten wynosi zaledwie 13,0%, w porównaniu do 69,0% np. w Niemczech [137].

Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce w oparciu o dane 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby i poddanych terapii w ramach Programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w okresie od 2014 roku do stycznia 2018 roku (10 649 pacjentów otrzymywało leczenie I rzutu, a 983 chorych – leczenie II rzutu) [68] wskazały, że czas od rozpoznania stwardnienia rozsianego do rozpoczęcia leczenia wynosił 18,48 miesięcy (mediana), a do rozpoczęcia terapii pierwszym DMT - blisko 15 miesięcy (mediana: 14,8 miesiąca); 43,4% pacjentów z SM rozpoczęło terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby w ciągu 12 miesięcy od postawienia diagnozy.

Średnia wieku chorych, w którym zostaje wdrożona terapia DMT wynosiła 36,6 lat w przypadku leczenia I rzutu oraz 35,1 lat dla terapii II rzutu.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że obecnie około jedna trzecia wszystkich polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, czyli około 50% pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną, otrzymuje leczenie modyfikujące przebieg choroby w obydwu programach lekowych. Tymczasem z danych BAROMETER 2015 wynika, iż całkowita populacja pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby leczonych w ten sposób wynosiła odpowiednio: 80% w Austrii, Szwecji i Szwajcarii, 70% w Belgii i Francji oraz 65% w Grecji.

Co istotne, **analiza wyników badania [68] oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.46 [165] wykazała, że pacjenci z RRMS w Polsce późno rozpoczynają terapię**



**wysoko skutecznymi DMT, w tym natalizumabem-- jedynie mała grupa chorych spełniała restrykcyjne kryteria włączenia do programu.**

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

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

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w **leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego**.

**Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (czerwiec 2023).**

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
Polska	Halina Bartosik-Psujek	2012 [97]	Zidentyfikowane wytyczne zalecają jako pierwszą linię leczenia SM terapię lekami immunomodulującymi: interferonem beta-1a, rekombinowanym interferonem beta-1b, naturalnym interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru. W przypadku braku skuteczności terapii po 12 miesiącach oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią rzutowo-remisyjną SM rekomendowane jest wdrożenie terapii natalizumabem lub fingolimodem. Jako terapię III linii wytyczne rekomendują terapię mitoksantronem, ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. <b>Niniejsze rekomendacje wskazują na natalizumab jako lek II rzutu w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia lub lek I rzutu u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami.</b>
	Polskie Towarzystwo Neurologiczne	2014 [102]	Wytyczne opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają jak najszybsze wprowadzenie leczenia immunomodulacyjnego po rozpoznaniu SM, a w przypadku niezadowolającej skuteczności - wczesne rozpoczęcie II linii leczenia. Do zalecanych leków I linii należą: interferon beta-1 i beta-1b oraz octan glatirameru. W przypadku terapii II linii lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM zaleca się stosowanie natalizumabu i fingolimodu. W opracowaniu <b>wskazano na ograniczenia i nieściśności Programów Lekowych leczenia SM w Polsce, m.in.</b> ograniczenie czasu leczenia oraz <b>brak możliwości leczenia natalizumabem chorych seropozytywnych dla wirusa JC.</b>
		2016 [103]	U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego eksperci Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają wdrożenie leczenia modyfikującego przebieg choroby, jeszcze zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. W składzie zespołu powinni być także pielęgniarki i psycholog kliniczny. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta. Chorego należy poinformować, że może ono spowodować jedynie częściową poprawę, niesie ze sobą ryzyko objawów niepożądanych i wymaga monitorowania klinicznego i laboratoryjnego. Każdy chory poddany DMT powinien być okresowo kontrolowany i oceniany pod względem aktywności choroby w trakcie leczenia, zgłaszanych objawów niepożądanych leku oraz występowania zmian w badaniach dodatkowych zalecanych w ramach terapii danym produktem leczniczym. Badanie MRI z kontrastem powinno być zalecane nie rzadziej niż raz w roku. W I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wytyczne zalecają stosowanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu. Leczenie za pomocą interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy. U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania MRI bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych. Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego. W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. <b>W ramach leczenia II linii zaleca się stosowanie natalizumabu, fingolimodu, alemtuzumabu oraz mitoksantronu.</b> Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p>ryzyka działań niepożądanych. <b>Natalizumab</b> i alemtuzumab <b>zaleca się także w I linii leczenia u chorych, u których aktywność choroby jest duża od samego początku.</b>  <b>Niniejsze wytyczne wskazują na natalizumab jako zalecany lek w II linii leczenia, jednocześnie podkreślając jego wysoką skuteczność kliniczną.</b></p>
<p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p><b>National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)</b></p>	<p><b>2014 [107], 2019 [143], zaktualizowane w 2022 roku [241]</b></p>	<p>W leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego wytyczne agencji NICE z 2014 zalecają stosowanie metyloprednizolonu. <b>W przypadku silnie postępującej choroby (populacja RES) wytyczne zalecają stosowanie natalizumabu.</b> W przypadku wysoce aktywnej postaci RRSM, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie interferonem beta (populacja SOT) rekomendowane jest stosowanie fingolimodu. U pacjentów z aktywną postacią RRSM zalecane jest również stosowanie alemtuzumabu, fumaranu dimetylu i teryflunomidu.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi NICE z 2019 roku oraz ich aktualizacji w 2022 roku w terapii RRMS zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- interferon β-1a – leczenie pacjentów z RRMS,</li> <li>- interferon β-1b – leczenie pacjentów z RRMS, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat (lub leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby z ciągłymi rzutami),</li> <li>- peginterferon beta-1a - leczeniu pacjentów z RRMS,</li> <li>- GA – leczenie pacjentów z RRMS,</li> <li>- kladrybina – leczenie pacjentów z wysoce aktywną postacią stwardnienia rozsianego w przypadku wystąpienia: 1. Szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS (przynajmniej 2 rzuty w ciągu ostatniego roku i przynajmniej 1 zmiana w sekwencji T1 wzmocniona po gadolinie w wyjściowym MRI lub znaczny wzrost liczby zmian T2 w porównaniu z poprzednim MRI) oraz u pacjentów z RRMS z niewystarczającą odpowiedzią na DMS, zdefiniowaną przez wystąpienie 1 rzutu w ostatnim roku i potwierdzoną aktywność choroby w MRI,</li> <li>- fumaran dimetylu – jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną RRMS (definiowaną jako obecność 2 istotnych klinicznie rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat) tylko w przypadku niezwierdzenia wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci choroby,</li> <li>- fingolimod – leczenie dorosłych pacjentów z wysoce aktywną RRMS, w przypadku istnienia niezmiennego lub zwiększonego ryzyka rzutu choroby lub utrzymujących się ciężkich rzutów w porównaniu z rokiem poprzednim, pomimo leczenia interferonem β,</li> <li>- <b>natalizumab – leczenie pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną choroby (2 lub więcej rzutów w ciągu roku i jedna lub więcej zmiana wzmocniona po gadolinie w obrazie MRI lub znaczący wzrost w zakresie zmian chorobowych w sekwencji T2 względem poprzedniego MRI),</b></li> <li>- alemtuzumab - leczenie wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych z wysoce aktywną chorobą pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia z co najmniej 1 terapią modyfikującą przebieg choroby lub z szybko rozwijającą się ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu 1 roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu MRI mózgu lub znaczny wzrost liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z poprzednim badaniem MRI,</li> <li>- teryflunomid – leczenie dorosłych pacjentów z RRMS (zdefiniowaną jako 2 istotne kliniczne rzuty w ciągu ostatnich 2 lat), w przypadku, gdy u pacjentów nie występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo remisyjna postać choroby;</li> <li>- poniesimod – leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe u dorosłych,</li> <li>- ofatumumab – leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe,</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			- ozanimod – w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ozanimod nie jest zalecany do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u osób dorosłych z klinicznymi lub obrazowymi cechami czynnej choroby.
	<i>Association of British Neurologists (ABN)</i>	2009 [51] 2015 [21]	<p>Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat określani są jako chorzy z aktywną chorobą, co stanowi wskazanie do leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych (w przypadku EDSS &lt;6,5) pod kierunkiem lekarza neurologa. W wytycznych z 2015 roku <b>leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na 2 kategorie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leki o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja rzutów w zakresie 30-50%): interferony beta, pegylowany interferon, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod.</li> <li>2. <b>Leki o wysokiej skuteczności</b> (średnia redukcja rzutów znacznie większa niż 50%): <b>natalizumab</b> i alemtuzumab.</li> </ol> <p>Zaznaczono, że interferony beta, octan glatirameru są od dekad stosowane w I linii leczenia SM, stąd dobrze poznany jest ich profil bezpieczeństwa. Według wytycznych interferony beta, teryflunomid oraz octan glatirameru są skuteczne w porównywalnym stopniu i prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu oraz fingolimod. Wskazano również na zasadność zmiany leku (tzw. <i>switch</i>) w obrębie leków stosowanych w terapii I rzutu.</p> <p><b>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo zastosowania leczenia lekami z kategorii 1., zaleca się zastosowanie leków z kategorii 2. tj. natalizumabu lub alemtuzumabu.</b> Formalne kryteria stwierdzenia wysoko aktywnej choroby pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru obejmują wystąpienie 1 rzutu w czasie poprzedniego roku oraz <math>\geq 1</math> zmiany Gd (+) w obrazie MRI lub co najmniej 9 zmian w sekwencji T2.</p> <p>W określonych sytuacjach, w przypadku braku skuteczności jednego z leków z kategorii 1, zaleca się zmianę terapii na inny lek z tej samej kategorii, biorąc również pod uwagę nieznacznie wyższą skuteczność fingolimodu i fumaranu dimetylu. Zamiana leku kategorii 1 na inny lek tej samej kategorii może być uzasadniona w oparciu o aktywność choroby wykazaną wyłącznie w MRI (bez wznowy klinicznej), natomiast zamiana leku kategorii 1 na lek kategorii 2 jest uzasadniona wyłącznie w przypadku klinicznego rzutu choroby pomimo leczenia.</p>
	<i>Royal College of Physicians (RCP)</i>	2011 [92]	Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego stosowanie: interferonu beta-1a (produkt leczniczy Avonex® i Rebif®), interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) oraz octanu glatirameru.
Dania	Sorensen S.	2014 [62]	Duńscy eksperci kliniczni zalecają stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w ramach leczenia pierwszego wyboru. Podkreślono także, że pacjenci z nowo zdiagnozowanym stwardnieniem rozsiałym w postaci rzutowo-remisyjnej o niskiej aktywności, którzy nie stosowali wcześniej leków z grupy DMT powinni mieć wybór pomiędzy doustnymi preparatami (fumaranem dimetylu lub teryflunomidem), a podawanym we wstrzyknięciach interferonem beta lub octanem glatirameru. Natomiast w przypadku chorych, którzy dobrze reagują na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (interferon beta, octan glatirameru) i nie doświadczają objawów niepożądanych lub mają one umiarkowane nasilenie, zaleca się kontynuację dotychczasowej terapii. Zmiana terapii interferonem beta lub octanem glatirameru na fumaran dimetylu lub teryflunomid może być rozważona w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia lub gdy pacjenci chcą uniknąć iniekcji. <b>Pacjenci po niepowodzeniu terapii I rzutu kwalifikują się do leczenia II linii lub mogą być poddani leczeniu za pomocą innej terapii I linii (tzw. <i>switch</i>). Natalizumab, fingolimod oraz alemtuzumab stosowane są w leczeniu II rzutu u pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia interferonem beta lub w I rzucie w przypadku pacjentów z szybko</b>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p><b>rozwijającą, ciężką postacią SM.</b> Zgodnie z algorytmem leczenia przedstawionym w opracowaniu, alemtuzumab powinien być stosowany po leczeniu natalizumabem lub fingolimodem, lecz przed terapią mitoksantronem, ze względu na bezpieczeństwo leczenia.</p> <p><b>Natalizumab został określony jako najbardziej skuteczny lek w terapii RRSM, co udokumentowano w badaniach klinicznych z grupą placebo.</b></p>
Niemcy	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</i>	2014 [64]	<p>Eksperti z Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta 1-b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o łagodnym i umiarkowanym przebiegu. Natomiast <b>w przypadku aktywnej/ bardzo aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego eksperci zalecają stosowanie natalizumabu, alemtuzumabu lub fingolimodu.</b> W razie nieskuteczności tych leków, należy rozważyć terapię mitoksantronem.</p>
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2013 [55]	<p>W ramach I linii leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wytyczne kanadyjskie zalecają stosowanie octanu glatirameru lub interferonu beta-1b. Jako leczenie I rzutu rekomendowany jest octan glatirameru, natomiast w przypadku braku odpowiedzi lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych należy zastosować interferon beta-1b. <b>W przypadku nieskuteczności terapii za pomocą octanu glatirameru lub interferonu beta zaleca się stosowanie natalizumabu, fumaranu dimetylu lub fingolimodu.</b> Agencja CADTH nie zaleca leczenia skojarzonego RRMS.</p>
	<i>Canadian MS Working Group</i>	2020 [144]	<p>Wszystkich pacjentów z nawracającą postacią MS należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia DMT wkrótce po postawieniu diagnozy, aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia niepełnosprawności. Wśród dostępnych do leczenia MS w Kandzie leków I rzutu znajdują się: GA, interferon β-1a, interferon β-1b, teryflunomid, fumaran dimetylu). Z kolei fingolimod, kładrybina, <b>natalizumab</b>, okrelizumab i alemtuzumab są zatwierdzone do stosowania w II linii leczenia, chociaż niektóre z nich mogą być również zastosowane w leczeniu I rzutu w przypadku wysoce aktywnej choroby lub o agresywnym szybko rozwijającym się przebiegu.</p>
Stany Zjednoczone	<i>American Academy of Neurology (AAN)</i>	2002 [57]	<p>U pacjentów z zaostrzeniem choroby wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów. Zastosowanie glikokortykosteroidów może przynieść krótkotrwałe korzyści odnośnie szybkiej poprawy sprawności. Wytyczne wskazują, że długotrwałe przyjmowanie glikokortykosteroidów może pozytywnie wpływać na chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. W ramach leczenia I rzutu u chorych na rzutowo-remisyjną postać SM zaleca się interferon beta oraz octan glatirameru. <b>W przypadku nieskuteczności leczenia I linii, wytyczne rekomendują stosowanie natalizumabu.</b> Pozostałym lekom modyfikującym naturalny przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Stosowanie mitoksantronu obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przy czym brak jednoznacznych dowodów wskazujących na zadowalający stosunek korzyści do ryzyka. Wobec powyższego terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których inne dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane. W przypadku pozostałych leków tj.: dożylnego podania immunoglobulin, azatiopiryny, brak jest dowodów potwierdzających ich skuteczność w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM.</p>
		2018 [145]	<p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku rozpoczęcia stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z uwagi na częstość występowania działań niepożądanych, nie zaleca się stosowania mitoksantronu u pacjentów z MS, o ile korzyści z terapii nie przeważają nad ryzykiem (poziom B),</li> <li>- u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, zaleca się stosowanie alemtuzumabu, fingolimodu lub <b>natalizumabu</b> (poziom B),</li> <li>- należy rozważyć stosowanie azatiopiryny lub kładrybiny u pacjentów z nawrotową postacią choroby, którzy nie mają dostępu do DMT (poziom C),</li> <li>- można rozważyć leczenie <b>natalizumabem</b> u pacjentów z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 tylko w sytuacji, gdy jest realna szansa uzyskania korzyści z leczenia uwzględniając ryzyko wystąpienia PML (poziom C).</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			<p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku zmiany stosowanej terapii DMT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy rozważyć zmianę terapii DMT, gdy pacjent otrzymuje leczenie przez wystarczająco długi okres czasu dla osiągnięcia pełnego efektu leczenia i gdy wystąpi co najmniej 1 nawrót choroby, wystąpią co najmniej 2 nowe ogniska stwierdzone w MRI lub zwiększy się poziom niepełnosprawności w ciągu roku stosowania danej terapii (poziom B),</li> <li>-należy rozważyć zmianę terapii, zmniejszenie dawki lub częstotliwości podawania leków (np. interferony, azatiopryna, teryflunomid), w przypadku powtarzających się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (poziom B),</li> <li>-należy poinformować pacjentów rozważających terapię natalizumabem, fingolimodem, rytuksymabem, okrelizumabem, fumaranem dimetylu o związanym z nią ryzyku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej [PML], (poziom B),</li> <li>-należy rozważyć zmianę terapii na terapię o niższym ryzyku wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, z dodatnim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV powyżej 0,9 (poziom B),</li> <li>- u pacjentów stosujących azatioprynę, metotreksat, mykofenolan, cyklofosfamid, fingolimod, teryflunomid, alemtuzumab, fumaran dimetylu, u których zdiagnozowano nowotwór złośliwy należy rozważyć zmianę leczenia (poziom B),</li> <li>- należy sprawdzać obecność przeciwciał anti-natalizumab u osób, u których wystąpią reakcje na wlew przed kolejnym podaniem leku, lub u osób, u których wzmożyła się aktywność choroby podczas stosowania natalizumabu, należy zmienić terapię u pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-natalizumab, (poziom B),</li> <li>-lekarz powinien poinformować pacjenta, rozważającego przerwanie terapii natalizumabem, o istniejącym ryzyku wznowy choroby (poziom A),</li> <li>-w przypadku zmiany terapii z natalizumabu na fingolimod, leczenie drugim lekiem powinno rozpocząć się w ciągu 8-12 tygodni po zakończeniu terapii natalizumabem (poziom B).</li> </ul>
	<b>Multiple Sclerosis Foundation (MSF)</b>	<b>2014 [58]</b>	<p>Na stronie amerykańskiej Fundacji na rzecz Stwardnienia Rozsianego odnaleziono informacje dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego. Autorzy zalecają rozpoczęcie leczenia modyfikującego przebieg choroby najwcześniej jak to jest możliwe. Leczenie należy kontynuować, chyba że nie obserwuje się wystarczających korzyści z leczenia, wystąpią nieakceptowane działania niepożądane, bądź pojawią się inne skuteczniejsze metody leczenia.</p>
	<b>National Multiple Sclerosis Society (NMSS)</b>	<b>2008, 2021 [59]</b>	<p>Według ekspertów amerykańskiego Towarzystwa NMSS (stan na 2008 r.) lekami I rzutu w leczeniu MS są interferony beta oraz octan glatirameru. Podawanie leków I rzutu należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe po potwierdzeniu choroby. Stosowanie ww. leków należy również rozważyć u pacjentów po I rzucie choroby, będących w grupie wysokiego ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego. Podkreślono, że <b>natalizumab jest rekomendowany przez agencję FDA do stosowania u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na wcześniejsze terapie lub nietolerujących inne leki.</b> Leczenie mitoksatronem należy rozważyć u pacjentów z nawracającą i pogarszającą się postacią stwardnienia rozsianego lub z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym.</p> <p>W marcu 2021 roku na stronie internetowej NMSS odnaleziono informacje o lekach modyfikujących przebieg choroby zarejestrowanych przez FDA do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego, do których należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do podawania we wstrzyknięciu: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, peginterferon beta-1a, ofatumumab,</li> <li>- do stosowania doustnego: teryflunomid, fumaran dimetylu, fumaran monometylu, fingolimod, kładrybina, siponimod, poniesimod, fumaran diroksymelu, ozanimod,</li> <li>- do podawania w infuzji dożylniej: natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab, mitoksatron.</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
			Wskazano również na wytyczne postępowania terapeutycznego opublikowane przez <i>American Academy of Neurology</i> w 2018 roku [145].
Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	2011 [60]	Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych w I linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego zaleca stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru. <b>W ramach terapii II rzutu rekomendowane jest stosowanie natalizumabu i fingolimodu.</b> Jak podkreślono w opracowaniu, <b>natalizumab wykazuje większą skuteczność niż interferon beta i octan glatirameru w zakresie redukcji wskaźnika ARR, liczby nowych zmian w obrazie MRI oraz progresji niepełnosprawności</b> , niemniej jego zastosowanie ogranicza ryzyko wystąpienia wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u nosicieli wirusa JC. <b>Ogólnie, natalizumab jest stosowany u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii oraz u chorych z agresywnym początkiem choroby.</b>
		2022 [242]	W leczeniu ostrych nawrotów stwardnienia rozsianego stosuje się kortykosteroidy. Ogólnie stosuje się dożylny metyloprednizolon, chociaż wykazano, że doustny metyloprednizolon ma podobną skuteczność.  Jednorazowo stosuje się jeden lek modyfikujący przebieg choroby (DMT), nie udowodniono żadnych korzyści z terapii skojarzonej. Program świadczeń farmaceutycznych obejmuje tylko leki modyfikujące przebieg choroby dla RRMS. Zaleca się do stosowania: interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, teriflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod, siponimod, ozanimod, kladrybinę, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab.
Australia i Nowa Zelandia*	Broadley SA i wsp.	2014 [61]	U pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego eksperci z Australii i Nowej Zelandii zalecają stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, alemtuzumabu z 2 rzutami w ciągu 2 lat (klasa dowodów: I). Podczas leczenia należy monitorować skuteczność terapii co każde 3-12 miesięcy, za pomocą powtarzanego rezonansu magnetycznego. <b>W przypadku stwierdzenia klinicznych rzutów choroby lub pojawienia się nowych zmian w obrazie MRI należy rozważyć eskalację terapii natalizumabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu lub alemtuzumabem (klasa dowodów: II-2). W przypadku negatywnych wskaźników prognostycznych dla terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego należy rozważyć zastosowanie natalizumabu, fingolimodu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu (klasa dowodów: I).</b> Długoterminowe badania kohortowe wykazały, że w przybliżeniu u 20% chorych stosujących leki modyfikujące przebieg choroby stwierdza się wysoką aktywność choroby wymagającą eskalacji terapii. Zastosowanie w takim przypadku natalizumabu lub leczenia immunosupresyjnego może poprawić kliniczne i obrazowe (MRI) parametry choroby. Badania sugerują, że taka terapia może zapewniać lepszą kontrolę SM niż zmiana leku na inny lek z grupy DMT w iniekcjach.
Ameryka Łacińska	Correale J i wsp.	2014 [63]	Forum ekspertów w dziedzinie stwardnienia rozsianego z Ameryki Łacińskiej w I linii leczenia zaleca stosowanie interferonów beta, octanu glatirameru, teryflunomidu lub fingolimodu. Natomiast w przypadku dobrej reakcji na terapię lekami I linii przy równoczesnej niskiej tolerancji pacjentów na zastosowane leczenie, eksperci zalecają zastąpienie stosowanego aktualnie leku innym preparatem stosowanym w I linii leczenia. <b>Z kolei w przypadku pacjentów z nieodpowiednią reakcją na leczenie I linii zaleca się rozpoczęcie terapii natalizumabem lub fingolimodem (jeśli nie był stosowany wcześniej).</b> <b>Natalizumab może być stosowany także w leczeniu I linii u pacjentów z agresywnym początkiem choroby, niemniej ogólnie zarezerwowany jest dla chorych z nieadekwatną odpowiedzią na jedną lub więcej wcześniejszych terapii.</b>

Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
Międzynarodowe	<p><i>European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology (ECTRIN/EAN)</i></p>	<p>2018 [140]</p>	<p>W przypadku aktywnej ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego wybór z szerokiej gamy dostępnych leków od umiarkowanie do wysoce skutecznych (interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, kładrybiny, fingolimodu, daklizumabu, natalizumabu, okrelizumabu, alemtuzumabu) powinien zależeć od następujących czynników, określonych w dyskusji z pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- charakterystyki pacjenta i chorób współistniejących;</li> <li>- nasilenia/aktywności choroby;</li> <li>- profilu bezpieczeństwa leku;</li> <li>- dostępności danego leku [oświadczenie ekspertów]</li> </ul> <p>Podczas monitorowania bezpieczeństwa terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, należy wykonywać standaryzowany rezonans magnetyczny mózgu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- corocznie w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem przewlekłej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>- częściej (co 3-6 miesięcy) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem PML (pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa JCV; pacjenci leczeni natalizumabem przez ponad 18 miesięcy);</li> <li>- u pacjentów z wysokim ryzykiem PML, u których dochodzi do zmiany farmakoterapii; w chwili zaprzestania dotychczasowego leczenia i po rozpoczęciu nowej terapii [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p><b>W sytuacji aktywności choroby, pomimo stosowania interferonu lub octanu glatirameru, należy zaoferować pacjentom bardziej skuteczny lek [poziom rekomendacji: silny].</b></p> <p>W przypadku wstrzymania terapii wysoce skutecznym lekiem z powodu nieskuteczności lub względów bezpieczeństwa, należy rozważyć rozpoczęcie terapii innym skutecznym lekiem. Rozpoczynając terapię nowym lekiem, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywność choroby (kliniczną i na podstawie MRI) – im wyższa aktywność, tym większa potrzeba rozpoczęcia nowego leczenia;</li> <li>- okres półtrwania i aktywność biologiczną dotychczas stosowanego leku;</li> <li>- potencjalne wznowienie aktywności choroby (szczególnie po terapii natalizumabem) [oświadczenie ekspertów].</li> </ul> <p>W decyzjach dotyczących leczenia należy rozważyć możliwość wznowienia aktywności choroby, przy przerwaniu leczenia, szczególnie po terapii natalizumabem [poziom rekomendacji: słaby].</p>
	<p><i>European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)</i></p>	<p>2019 [69]</p>	<p>Na stronie internetowej EMSP w zakładce „Leczenie SM” zestawiono wszystkie preparaty zarejestrowane do 2019 roku w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu stwardnienia rozsianego, takie jak leki modyfikujące przebieg choroby: octan glatirameru, alemtuzumab, kładrybina, fumaran dimetylu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fingolimod, mitoksantron, natalizumab, okrelizumab, teryflunomid, a także preparaty stosowane w leczeniu objawowym: kanabidiol/ delta-9-tetrahydrokanabinol oraz famprydyna.</p>
	<p><i>European Federation of Neurological Societies (EFNS)</i></p>	<p>2005 [93]</p>	<p>W niniejszym opracowaniu przedstawiono metody leczenia rzutów stwardnienia rozsianego. W leczeniu rzutów, wytyczne EFNS zalecają stosowanie glikokortykosteroidów (metyloprednizolon).</p>



Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych [ref]	Zalecane leki/ substancje
	<i>Inland Empire Health Plan</i>	2012 [94]	Wytyczne zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u wszystkich chorych z ostrymi napadami stwardnienia rozsianego. Stosowanie tej terapii może być przydatne w długotrwałym leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM. Wytyczne rekomendują stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru u chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. W opracowaniu nie przedstawiono informacji z zakresu stosowania natalizumabu.
	Comi G i wsp.	2016 [110]	W przypadku pacjentów z średnio aktywną chorobą, w terapii I rzutu RRMS zalecane są: fumaran dimetylu, teryflunomid, interferon beta oraz octan glatirameru. <b>Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy (tzw. <i>switch</i>) lub zastosować natalizumab</b> , fingolimod lub alemtuzumab. W przypadku pacjentów z ciężką postacią choroby, w terapii I rzutu zalecane są: <b>natalizumab</b> , fingolimod, alemtuzumab, daklizumab. Po niepowodzeniu leczenia lub wystąpieniu nieakceptowanych działań niepożądanych, można zastosować inny lek z tej grupy lub w wyjątkowych przypadkach zastosować mitoksantron po rozważeniu korzyści i ryzyka poważnych działań niepożądanych.

SM – stwardnienie rozsiane, DMT – leki modyfikujące przebieg choroby; PML – przewlekła wielogniskowa leukoencefalopatia; \*W treści publikacji nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki klasyfikacji dowodów naukowych wykorzystanych przy opracowaniu rekomendacji.

**W żadnej z rekomendacji opublikowanej przez wyżej wymienione instytucje nie odniesiono się do formy podawania natalizumabu jak również do sposobu postępowania w przypadku trudności z dożylnym podaniem natalizumabu czy innych DMT. Wynika to jednak najprawdopodobniej z faktu, że w chwili publikacji omówionych powyżej wytycznych natalizumab w formie podania podskórnego nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.**

Podsumowując, wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich kilku latach dotyczące leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w I linii leczenia zalecają stosowanie fumaranu dimetylu, interferonu beta-1a (również peginterferonu beta-1a), interferonu beta-1b, octanu glatirameru lub teryflunomidu. U pacjentów z szybko postępującą, wysoce aktywną chorobą zaleca się stosowanie natalizumabu, alemtuzumabu lub fingolimodu w ramach I rzutu leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie I rzutu lub nietolerancji zastosowanej terapii rekomendowane jest wdrożenie leczenia natalizumabem lub fingolimodem. Niektóre wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania alemtuzumabu. W III rzucie terapii rozważane jest zastosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym, tj. mitoksantron, azatiopryna, cyklofosfamid.

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku [103] wskazują na natalizumab jako lek II rzutu w przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia lub lek I rzutu u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRSM. W opracowaniu podkreślono jednocześnie wysoką skuteczność kliniczną natalizumabu. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności - o 42%. Zmniejszenie liczby nowych lub powiększających się ognisk w MRI w obrazach T2-zależnych wynosiło 83%, a nowych ognisk ze wzmocnieniem kontrastowym aż 92,0%.

Brytyjskie *Association of British Neurologists* [21] w wytycznych opublikowanych w 2015 roku zakwalifikowało natalizumab do kategorii 2. leków modyfikujących przebieg choroby tj. o wysokiej skuteczności klinicznej (obok alemtuzumabu). Leczenie natalizumabem rekomenduje się w przypadku chorych z bardziej aktywną/nasiloną chorobą, zarówno wcześniej nieleczonych lub nieskutecznie leczonych lekami z kategorii 1. tj. o umiarkowanej skuteczności (takimi, jak: interferony beta, pegylowany interferon, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod).

Zgodnie z wytycznymi NICE z 2019 roku [143] i ich aktualizacją z 2022 roku [241] natalizumab, obok kładrybiny, fingolimodu oraz alemtuzumabu, jest rekomendowany do stosowania w przypadku wysoce aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. NICE w wytycznych z 2022 roku zaleca także ponesimod i ofatumumab w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe.

W wytycznych leczenia stwardnienia rozsianego opracowanych przez australijskie *Royal Australian College of General Practitioners* z 2011 roku [60] zaznaczono, że natalizumab wykazuje większą

skuteczność niż interferon beta i octan glatirameru w zakresie redukcji wskaźnika ARR, liczby nowych zmian w obrazie MRI oraz progresji niepełnosprawności i zalecany jest do stosowania u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii oraz u chorych z agresywnym początkiem choroby. W opracowaniu z 2022 roku wykazano także, że dożylnie podawany natalizumab zmniejszał szybkość progresji niesprawności, redukował roczny wskaźnik rzutów i liczbę nowych zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu odpowiednio o 54,0%, 68,0% i 92,0% w porównaniu z placebo [242].

## 2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY MEDYCZNE

U pacjentów ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w przebiegu choroby obserwuje się występowanie rzutów choroby, trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Po zakończeniu rzutu objawy choroby ustępują, jednak z czasem stan zdrowia chorego ulega pogorszeniu, ponieważ każdy rzut pozostawia po sobie pewien deficyt neurologiczny. Dlatego ważne jest szybkie wdrożenie skutecznego leczenia.

Natalizumab należy do grupy leków modyfikujących przebieg choroby i jest wskazany w leczeniu II linii w wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego lub w leczeniu I linii w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. **Natalizumab jest wysoce skutecznym lekiem w terapii RRMS, pozwalającym m.in. zmniejszyć aktywność choroby, częstotliwość rzutów i progresję niepełnosprawności [161].**

W chwili obecnej jest on podawany pacjentom co 4 tygodnie w formie wlewu dożylnego trwającego ponad jedną godzinę. W związku z taką formą podawania leku, konieczna jest wizyta chorego w specjalistycznej placówce, co dla chorych z tym schorzeniem jest kłopotliwe. **Ponadto, w przypadku pacjentów ze słabym dostępem do żył lub zapaleniem żył podawanie leku w formie dożylniej jest niemożliwe.**

**W przypadku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwalifikujących się do leczenia natalizumabem, których codzienne funkcjonowanie w wyniku wysokiej aktywności choroby lub jej szybkiego i ciężkiego przebiegu jest znacznie utrudnione, zapewnienie dostępu do alternatywnej formy podawania niezbędnego leku, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Zastosowanie natalizumabu podawanego podskórnym umożliwia skrócenie czasu podawania leku, nie wymaga wizyty w specjalistycznej placówce uprawnionej do wykonywania infuzji dożylnych, a także ułatwia leczenie pacjentów z utrudnionym dostępem do żył, co bezpośrednio przekłada się na poprawę jakości życia chorych oraz satysfakcję ze stosowanej terapii. Dostęp do podskórnej postaci natalizumabu może**

**również przyczynić się do redukcji kosztów medycznych związanych ze zużyciem materiałów medycznych oraz kosztów związanych z prewencją zakażeń szpitalnych.**

**W kontekście proponowanej modyfikacji programu lekowego, możliwość zmiany leczenia z natalizumabu w formie dożylniej na natalizumab w formie podskórnej, w sytuacji [REDAKTOWANE] pozwoli pacjentom na dalsze kontynuowanie tej wysoce skutecznej terapii w mniej obciążającej formie podania, a w dalszej perspektywie może dawać korzystne efekty również w zakresie obniżania kosztów leczenia i opieki nad pacjentem chorującym na SM.**

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®) podawany podskórnie (produkt leczniczy Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).

Produkt leczniczy Tysabri® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. *Disease modifying therapy*, DMT)
- lub
- z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako dwa lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [5].

Zalecana dawka leku wynosi 300 mg, podawana podskórną co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki. Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy [5].

Na terenie Unii Europejskiej natalizumab w postaci do podawania podskórnego (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską w dniu 26 marca 2021 roku. Z kolei, natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji został po raz pierwszy zarejestrowany 27 czerwca 2006 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 kwietnia 2016).

Szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Tysabri®, w tym dawkowania i sposobu podania, znajdują się w Aneksie (rozdz. 9.1.) do niniejszej Analizy Problemu Decyzyjnego.

### 3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA NATALIZUMABU

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką  $\alpha 4$  integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 1$ , blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny  $\alpha 4\beta 7$  z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiaższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję  $\alpha 4$  z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiaższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem [5].

Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną  $\alpha 4\beta 1$  i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiaższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy  $\alpha 4\beta 1$  i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiaższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy  $\alpha 4\beta 1$  i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym [5].

Na podstawie związków PK/wiązania z integryną  $\alpha 4\beta 1$  ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną

$\alpha 4\beta 1$  wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integralną  $\alpha 4\beta 1$  po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórnym lub dożylnym [5].

### 3.2. DANE KLINICZNE

Profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny oraz bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność natalizumabu podawanego podskórnym względem natalizumabu podawanego dożylnym oceniano w badaniu RCT I fazy o akronimie DEFINE [147]. Do badania włączono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (N=24) lub postacią wtórnie postępującą (N=52), wcześniej nie leczonych natalizumabem. Wyniki badania wykazały porównywalny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny natalizumabu podawanego podskórnym i w formie infuzji dożylnej. Co więcej, parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pozostały niezmienione u pacjentów, którzy zmienili leczenie z zastosowaniem natalizumabu w formie infuzji dożylnej na lek podawany podskórnym. Nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia natalizumabem, a profil bezpieczeństwa w przypadku obu form administracji leku był porównywalny [147].

Efektywność kliniczną jak również profil farmakokinetyczny natalizumabu w formie podskórnej w porównaniu do natalizumabu w formie infuzji dożylnej analizowano także w badaniu RCT II fazy, w populacji 290 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 11 dawek natalizumabu w postaci infuzji dożylnej (badanie o akronimie REFINE) [148]. W badaniu tym analizowano różne schematy dawkowania natalizumabu.

Wyniki badania REFINE wykazały, że natalizumab podawany podskórnym w dawce 300 mg wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną względem natalizumabu w dawce 300 mg podawanego w formie infuzji dożylnej, co 4 tygodnie. Obserwowano m.in.:

- zbliżoną średnią liczbę unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI po 60 tygodniach leczenia (0,02 vs 0,23);
- porównywalne roczne wskaźniki rzutów choroby (0,08 vs 0,07);
- porównywalne odsetki pacjentów z rzutem (9,1% vs 7,8%);
- porównywalne odsetki pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem sprawności (4,8% vs 5,9%);
- zbliżoną średnią zmianą stanu klinicznego w skali EDSS względem wartości wyjściowych (-0,04 vs -0,16) po 60 tygodniach leczenia.

Dodatkowo wykazano, że profil farmakokinetyczny oraz farmakodynamiczny natalizumabu podawanego podskórnym był porównywalny z profilem leku podawanego w formie infuzji dożylnej.

Natomiast profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnym był zgodny z profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego w formie infuzji dożylnej, przy czym obserwowano niską

częstość zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku takich jak reakcje w miejscu podania czy ból w związku z podaniem. W trakcie badania nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-natalizumab [148].

**Podsumowując, wyniki badania REFINE wskazały, że natalizumab podawany podskórnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie był porównywalny do natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg w zakresie skuteczności klinicznej, parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa terapii.**

**Natalizumab jest uznanym lekiem stosowanym w terapii rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, którego skuteczność w zakresie spowolnienia postępu niepełnosprawności, ograniczenia powstawania nowych zmian w obrazach MRI i zmniejszenia częstości rzutów choroby została udowodniona w badaniach klinicznych. Zapewnienie pacjentom z**

**[redacted] [redacted] dostępu do alternatywnej formy podania natalizumabu (podskórnie) pozwoli nie tylko na skrócenie czasu podawania leku, ale również umożliwi dalsze leczenie pacjentów tą wysoce skuteczną terapią. Ponadto zastosowanie formy podskórnej analizowanej interwencji stwarza możliwość przeniesienia leczenia z oddziału szpitalnego do leczenia ambulatoryjnego – co jest zgodne z aktualną polityką Ministerstwa Zdrowia.**

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

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (natalizumab do podania podskórnego; produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanej u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których wystąpiła [redacted] brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla natalizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w polskich, jak i światowych wytycznych, substancje czynne zalecane do stosowania u pacjentów z rzutową-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (tzw. *switch* w ramach I linii leczenia lub leczenie II linii) lub u pacjentów z szybko rozwijającą się postacią stwardnienia rozsianego (leczenie I rzutu), obejmują: interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumamub, okrelizumab, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, kladrybinę.

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, obecnie dostępnych jest wiele produktów leczniczych dla pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, jednak z powodu zdarzeń niepożądanych i ograniczonej długoterminowej skuteczności tych terapii konieczne jest dalsze zwiększanie dostępu do najnowszych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, aby zapewnić chorym komfortowe leczenie. Stwardnienie rozsiane jest drugą główną przyczyną niepełnosprawności wśród młodych ludzi i stanowi poważny problem zdrowotny. Pacjenci oczekują lepszej kontroli choroby i ograniczenia długoterminowej niepełnosprawności. Dzięki umożliwieniu dostępu do dużej liczby leków modyfikujących przebieg choroby dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, lekarz może dostosować plan leczenia odrębnie dla każdego pacjenta w oparciu o indywidualne czynniki, nasilenie choroby, preferencje dotyczące formy podania leku, skutki uboczne oraz długoterminowe bezpieczeństwo terapii [40].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania



technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

W ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” finansowane są następujące leki modyfikujące przebieg choroby:

- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w I linii leczenia: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab;
- w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) w II linii leczenia: okrelizumab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina;
- w postaci szybko rozwijającej się, ciężkiej choroby (RES RRMS): fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, kladrybina;
- w postaci pierwotnie postępującej (PPMS): okrelizumab;
- w postaci wtórnie postępującej (SPMS): interferon beta-1b, siponimod [4].

W ramach obowiązującego programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [4] w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (populacja RES) refundowane są: natalizumab (w formie dożylniej), fingolimod, alemtuzumab, okrelizumab oraz kladrybina a w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu (populacja SOT) refundowane są te same leki oraz dodatkowo okrelizumab. Ponadto w ramach leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) czy szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab (w przypadku RRMS), fingolimod, natalizumab IV, alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:

- a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo
- b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii.

Zgodnie z wytycznymi [2] komparatorem dla ocenianej technologii, tj. natalizumabu w formie podskórnej, jest ta z opcji terapeutycznych, która zostanie przez nią zastąpiona, zatem:

- **natalizumab podawany drogą dożylną został wykluczony z grona komparatorów**, ponieważ natalizumab w formie podskórnej ma być docelowo stosowany [REDACTED]
- **okrelizumab i alemtuzumab zostały wykluczone z grona komparatorów**, ponieważ są to leki stosowane drogą dożylną, zatem ich stosowanie jest niemożliwe w przypadku pacjentów z zapaleniem czy utrudnionym dostępem do żył;
- **siponimod został wykluczony z grona komparatorów**, ponieważ jest refundowany w innej postaci stwardnienia rozsianego, niż RRMS, t., we wtórnie postępującym stwardnieniu rozsianym;

- zgodnie z zapisami w programie lekowym B.29 kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem i kladrybiną (pod względem aktywności klinicznej i radiologicznej choroby) są analogiczne jak kryteria włączenia dla natalizumabu SC (tzn. przewidują możliwość leczenia po niepowodzeniu terapii lekami I linii czy też w ciężkiej, szybko rozwijającej się postaci choroby), a ponadto ze względu na bezpieczeństwo chorego stosującego natalizumab IV, jest możliwość zmiany terapii na ww. leki, **zatem będą one stanowiły główne komparatory dla wnioskowanej interwencji;**
- kryteria kwalifikacji dla pozostałych DMT refundowanych w ramach programu lekowego B.29 (interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu) obejmują łagodniejsze postaci RRMS (wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją) w porównaniu do kryteriów kwalifikacji dla natalizumabu, jednakże zapisy w programie lekowym B.29 umożliwiają pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem IV, alemtuzumabem, kladrybiną lub okrelizumabem deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa, **zatem leki te będą stanowiły dodatkowe komparatory dla wnioskowanej interwencji.**

Podsumowując, za odpowiednie komparatory (interwencje alternatywne) do porównania z produktem leczniczym Tysabri® (natalizumab w postaci do podania podskórnego) stosowanym w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia, zgodnie z kryteriami w zmodyfikowanym programie lekowym B.29 [6] wybrano:

- **jako główne (podstawowe) komparatory – stosowanie fingolimodu i kladrybiny** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29);
- **jako dodatkowe komparatory – stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu lub ofatumumabu** (zgodnie z dawkowaniem w programie lekowym B.29).

**Zachowana zostanie zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.**

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

Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest uzyskanie braku rzutów i/lub progresji choroby w okresie wieloletnim (stan neurologiczny pacjenta nie zmienia się, nie pojawiają się nowe rzuty choroby, a w badaniu rezonansem magnetycznym nie tworzą się nowe ogniska ani nie ma ognisk, które wzmacniają się po kontraście).

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie EMA/CHMP/771815/2011 Rev2 [35] ocena skuteczności terapii SM w przypadku terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:

- rzutami choroby - roczny wskaźnik rzutów (ang. *Annual relapse rate*; ARR), czas do wystąpienia rzutu;
- niepełnosprawnością – czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, odsetek pacjentów z progresją niepełnosprawności, ocena niepełnosprawności;
- jakością życia związaną ze zdrowiem (za pomocą powszechnie znanych i wykorzystywanych skal lub kwestionariuszy);
- obrazowaniem rezonansem magnetycznym – objętość lub powierzchnia nowych zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI;
- bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane).

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia rzutowo-remisyjnej (rzutowej) postaci stwardnienia rozsianego, za główne punkty końcowe (istotne z klinicznego punktu widzenia) w zakresie skuteczności klinicznej należy uznać punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/ nasilenia choroby (ang. *morbidity*):

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*) definiowany jako łączna liczba rzutów choroby zaobserwowanych w czasie trwania leczenia, podzielona przez pacjento-lata);
- odsetek pacjentów z rzutem choroby;
- czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby;
- odsetek pacjentów z progresją niesprawności [niepełnosprawności] (progresja oceniana na podstawie skali EDSS).

W zakresie skuteczności klinicznej poszukiwane będą także punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *Health related quality of life*; HRQoL).

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, w zakresie skuteczności klinicznej będą:

- zmiany w badaniu MRI świadczące o aktywności choroby:
  - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych – u pacjentów z bardzo aktywną chorobą występuje co najmniej 9 zmian w ciągu roku;
  - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) [u pacjentów z bardzo aktywną chorobą występuje co najmniej 1 zmiana w ciągu roku];
  - liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (ang. *black hole*; czarne dziury);
  - liczba nowych aktywnych zmian;
  - objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych;
  - objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem;

- objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych;
- o atrofia mózgu (utrata objętości mózgu) – pojawia się wraz z rozwojem choroby i wiąże się z zaburzeniem funkcji poznawczych oraz niesprawnością;
- o ocena progresji niesprawności;
- o ocena zmian w zdolnościach poznawczych;
- o ocena funkcji wzrokowych;
- o brak aktywności choroby mierzony w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne.

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa, analizowane będzie ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*);
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo oceniona zostanie immunogenność natalizumabu na podstawie odsetka pacjentów z obecnością przeciwciał anty-natalizumab.

Roczny wskaźnik rzutów jest często wykorzystywany w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego jako główny punkt końcowy. Jest on stosunkowo łatwy do określenia, a zapobieganie występowaniu rzutów choroby obrazuje u pacjentów natychmiastową skuteczność zastosowanego leczenia. Ogólnie rzut choroby definiowany jest jako wystąpienie neurologicznych objawów trwających dłużej niż 24 godziny, które pojawiły się co najmniej 30 dni po poprzednim zdarzeniu tego typu (definicje rzutu choroby mogą się nieznacznie różnić pomiędzy badaniami klinicznymi). Częstość rzutów obserwowana w początkowym etapie choroby uważana jest za predyktor przyszłego stopnia rozwoju niepełnosprawności, jednakże prawdopodobieństwo występowania rzutów choroby nie jest funkcją stałą w czasie [116].

Kolejnym często rozpatrywanym w badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby. W porównaniu do rocznego wskaźnika krwawień, ten punkt końcowy osiągany jest w krótszym okresie czasu, a także pierwszy rzut choroby jest zazwyczaj bardziej dokładnie dokumentowany niż kolejne rzuty, które brane są pod uwagę w szacowaniu rocznego wskaźnika rzutów [116].

Stopień niepełnosprawności może być zarówno trudny do zdefiniowania jak i zmierzenia, ponieważ pacjenci cierpiący na stwardnienie rozsiane mogą rozwijać w różnym stopniu niepełnosprawność w zakresie: fizycznym, psychicznym, zdolności widzenia czy funkcji poznawczych. Aby rozwiązać ten

problem została stworzona skala EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), która pozwala na określenie stopnia niesprawności/ niepełnosprawności pacjenta na podstawie wyników uzyskanych w zakresie ośmiu układów funkcjonalnych (dokładny opis skali EDSS znajduje się w rozdz. 2.5.2). W badaniach klinicznych progresja niepełnosprawności definiowana jest najczęściej jako wzrost wyniku uzyskiwanego w skali EDSS o 0,5-1 punktu po 3 lub 6 miesiącach [116].

Poza pierwszorzędowymi punktami końcowymi, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, rozpatrywane są także drugorzędowe punkty końcowe, przede wszystkim są to różne parametry oceniane w trakcie badania MRI, stanowiące surogatowe punkty końcowe [116]. Obrazowanie MRI jest wykorzystywane w trakcie diagnozowania stwardnienia rozsianego i służy jako rutynowe, parakliniczne narzędzie do śledzenia postępu choroby [116].

Zgodnie z wytycznymi EMA zmiany w obrazie MRI mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku badań mających na celu wykazanie klinicznego podobieństwa pomiędzy dwoma produktami [35], tak jak jest to w przypadku porównania natalizumabu podawanego podskórnym względem natalizumabu podawanego w formie infuzji dożylniej.

Zmiany widoczne w mózgu, wizualizowane w trakcie badania MRI, odzwierciedlają zmiany leżące u podstaw patologii stwardnienia rozsianego, co stanowi racjonalną przesłankę teoretyczną uzasadniającą wykorzystanie zmian widocznych w MRI jako miernika aktywności choroby. Zmiany w obrazie MRI oceniane są ilościowo jako m.in.: liczba zmian w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, czy liczba nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych. Wpływ zastosowanej terapii na liczbę zmian po wzmocnieniu gadolinem jest silnie związany z efektem leczenia uzyskiwanym w zakresie liczby nowych lub nowopowiększonych zmian w obrazach T2-zależnych co sugeruje, że zarówno liczba zmian wzmocnionych gadolinem, jak i liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych, stanowią punkty końcowe odpowiednie do monitorowania aktywności choroby w badaniach klinicznych. Zmniejszona aktywność choroby wykazywana na podstawie badania MRI stanowi jeden z najwcześniej obserwowanych efektów zastosowanego leczenia, dlatego jest atrakcyjnym punktem końcowym w badaniach klinicznych. Duży stopień uszkodzenia mózgu raportowany w początkowym etapie choroby związany jest z obserwowaną w przyszłości liczbą rzutów choroby, progresją niepełnosprawności oraz pogorszeniem funkcji poznawczych [116].

Czarne dziury są to hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, których obecność jest skorelowana z powierzchnią obszaru ogniskowego przewlekłego uszkodzenia aksonów. W związku z tym, przejście aktywnych zmian w zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych oznacza nieodwracalne uszkodzenie tkanki, a ich nagromadzenie jest związane z postępowaniem niepełnosprawności.

Wyniki badań i przeprowadzonych analiz potwierdzają rolę zmniejszenia formacji czarnych dziur jako potencjalnego markera efektów neuroprotektoryjnych [116].

Wyniki badań klinicznych wskazują również, że pomiar objętości mózgu oraz atrofi mózgu jest skorelowany z oceną stopnia niepełnosprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych. Biorąc pod uwagę, że utrata i stopień degeneracji aksonów są obecnie rozumiane jako jedna z głównych przyczyn niepełnosprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego, szczególną uwagę zwrócono na zdefiniowanie neuroprotektoryjnych strategii terapeutycznych, których celem jest hamowanie bądź zapobieganie progresji niepełnosprawności. Zmiany w objętości mózgu u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane odzwierciedlają neurodegeneracyjną naturę choroby, a zatem markery MRI stopnia uszkodzenia neuronów reprezentują potencjalne surogaty neuroprotektoryjnej odpowiedzi terapeutycznej [116].

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

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

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

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (natalizumab; roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, do podania podskórnego) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

**Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (czerwiec 2023 roku).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Natalizumab</b> <b>(produkt leczniczy</b> <b>Tysabri®, do podania</b> <b>podskórnego</b>  <b>[Interwencja</b> <b>wnioskowana]</b>	Brak opinii [2]	<p><b>Negatywna/pozytywna opinia</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2022 z dnia 16 maja 2022 roku [243]</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnie”.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 ampułko-strzykawki zawierające 1 ml roztworu, GTIN: 05713219560252, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada stoi na stanowisku, że nowe kryteria włączenia proponowane w projekcie odrębnego programu powinny być zawarte w zapisach istniejącego programu B46, w którym dostępny jest natalizumab.</p>	<p>Negatywna rekomendacja  Rekomendacja nr 44/2022 z dnia 20 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [244]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri®, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN 05713219560252, we wskazaniu do stosowania w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnie”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p> <p>Prezes Agencji uważał za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN 05713219560252, w populacji o profilu określonym jak we wniosku, gdyż są one zgodne z aktualnymi poglądami dotyczącymi wcześniejszego stosowania leków o wyższej aktywności u wyselekcjonowanych grup pacjentów. Postępowaniem sugerowanym było połączenie programów B.29 i B.46 lub weryfikacja wskazań do leków aktualnie dostępnych w programie B.46 [część istotnych argumentów decyzji została utajniona]</p>
	Brak opinii [2]	<p><b>Pozytywna opinia</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku [81]</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod EAN: 05713219560252, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b>  <b>Rekomendacja nr 123/2021 z dnia 12 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [82]</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Tysabri® (natalizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, kod GTIN: 05713219560252 we wskazaniu określonym w programie lekowym B.46.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Fingolimod [Komparator]	Brak opinii [2]	<p><b>Opinia nr 220/2012 w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu [279]</b></p> <p>Dnia 8 października 2012 roku Rada Przejrzystości uznała, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.</p>	-
		<p><b>Pozytywna opinia nr 131/2015 [280]</b></p> <p>Dnia 28 września 2015 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, we wskazaniu: pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p>	<p><b>Rekomendacja 78/2015 [182]</b></p> <p>Dnia 2 października 2015 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania i oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p>
		<p><b>Pozytywna opinia nr 150/2017 [282]</b></p> <p>Dnia 20 listopada 2017 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa za konieczną modyfikację instrumentu podziału ryzyka w sposób zapewniający efektywność kosztową leku. Rada uważa, że w kryteriach włączenia do programu lekowego, w pkt 1.3 należy określić okres, w którym ocenia się wysoką aktywność choroby.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 77/2017 [283]</b></p> <p>Dnia 24 listopada 2017 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.</p>



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p><b>Negatywna opinia nr 61/2019 [284]</b></p> <p>Dnia 29 lipca 2019 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimodum) kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480, 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 G 35)”. [dokładna treść rozpatrywanych wskazań utajniona]</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 59/2019 [285]</b></p> <p>Dnia 29 lipca 2019 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [dokładna treść rozpatrywanych wskazań utajniona]</p>
		<p><b>Pozytywna opinia nr 86/2012 [286]</b></p> <p>Dnia 8 października 2012 roku Rada Przejrzystości zarekomendowała objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem [dane utajnione] lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja 76/2012 [287]</b></p> <p>Dnia 8 października 2012 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p>
Kladrybina [Komparator]	Brak opinii [2]	<p><b>Negatywna opinia nr 127/2021 [275]</b></p> <p>Dnia 22 listopada 2021 roku Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mavenclad (cladribinum), 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355,</li> <li>• Mavenclad (cladribinum), 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348,</li> <li>• Mavenclad (cladribinum), 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 217/2021 [276]</b></p> <p>Dnia 25 listopada 2021 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod GTIN: 04054839365331; Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod GTIN: 04054839365348 oraz Mavenclad, Cladribinum, Tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod GTIN: 04054839365355, w programie lekowym dotyczącym leczenia stwardnienia rozsianego, z poziomem odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej „1200.0, kladrybina” pod warunkiem zrównania kosztów ocenianej technologii do kosztów terapii refundowanych w tym wskazaniu.</p>
		<p><b>Pozytywna opinia nr 87/2018 [277]</b></p> <p>Dnia 24 września 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletką, kod EAN: 4054839365331,</li> </ul>	<p><b>Pozytywna rekomendacja nr 85/2018 [278]</b></p> <p>Dnia 26 września 2018 roku Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego: Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348,</p> <p>- Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355,</p> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zaakceptowała zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uważała, że cena leku powinna zostać obniżona do poziomu ceny refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>	<p>mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.</p>
<p><b>Peginterferon beta-1a</b></p> <p>[Komparator]</p>	<p>Brak opinii [2]</p>	<p><b>Pozytywna opinia [117]</b></p> <p>Dnia 1 czerwca 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pegridy® (peginterferonum beta-1a), stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>	<p><b>Warunkowa rekomendacja [118]</b></p> <p>Dnia 1 czerwca 2015 r. Prezes Agencji wydał rekomendację, w której nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Pegridy® (peginterferonum beta-1a) na proponowanych warunkach finansowania; rekomenduje natomiast objęcie ww. produktu refundacją w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.</p>
<p><b>Interferon beta-1a</b></p> <p>[Komparator]</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [104]</b></p> <p>Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK uznała za zasadne finansowanie Interferon beta-1a ze środków publicznych pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ograniczenia kosztów zakupu leków,</li> <li>- ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną,</li> </ul>	<p>Brak opinii [2]</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [104]</b></p> <p>Dnia 26 września 2011 roku Prezes AOTMiT rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 71/2011). Jednocześnie Prezes AOTMiT, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 70/2011).</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	<p>- prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. Uzasadnienie: Interferon beta-1a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p> <p><b>Pozytywna rekomendacja [104]</b> Dnia 26 września 2011 roku RK uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (stanowisko nr 86/2011). Jednocześnie RK, uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w związku z wejściem nowego TZP leczenia SM (stanowisko nr 85/2011).</p>		
<p><b>Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®)</b></p> <p><b>[Komparator]</b></p>	<p>Brak opinii [2]</p>	<p><b>Pozytywna opinia [70]</b> Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [71]</b> Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex® (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	G35) z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.
<b>Interferon beta-1a</b> (produkt leczniczy <b>Rebif®</b> )  [Komparator]	Brak opinii [2]	<b>Pozytywna opinia [72], [73]</b> Dnia 7 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	<b>Pozytywna rekomendacja [74]</b> Dnia 7 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif® (Interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
<b>Interferon beta-1b</b> (produkt leczniczy <b>Betaferon®</b> )  [Komparator]	Brak opinii [2]	<b>Negatywna opinia [119]</b> Dnia 26 października 2015 r. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”	<b>Negatywna rekomendacja [120]</b> Dnia 28 października 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
		<b>Pozytywna opinia [75]</b> Dnia 9 czerwca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, z kategorią odpłatności: bezpłatnie.	<b>Pozytywna rekomendacja [76]</b> Dnia 9 czerwca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon® (Interferonum beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.
<b>Interferon beta-1b</b> (produkt leczniczy <b>Extavia®</b> )  [Komparator]	Brak opinii [2]	<b>Pozytywna opinia [77]</b> Dnia 21 lipca 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (interferon beta-1b) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35), z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.	<b>Pozytywna rekomendacja [78]</b> Dnia 21 lipca 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Extavia® (Interferonum beta-1b), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
<b>Octan glatirameru</b> (produkt leczniczy <b>Copaxone®</b> )  [Komparator]	<b>Negatywna rekomendacja [104]</b> Dnia 23 sierpnia 2007 roku RK wydała negatywną rekomendację	<b>Pozytywna/negatywna opinia [79]</b> Dnia 13 sierpnia 2012 roku RP wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-	<b>Pozytywna rekomendacja [80]</b> Dnia 13 sierpnia 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	dotyczącą finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby (stanowisko nr 01/2007).	remisyjnej, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" (stanowisko nr 47/2012).	rozsianego”. Jednocześnie Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” (stanowisko nr 39/2012).
		<p><b>Pozytywna opinia [105]</b></p> <p>Dnia 5 maja 2014 roku RP wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [106]</b></p> <p>Dnia 5 maja 2014 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p>
<p><b>Interferon beta-1a</b> <b>Interferon beta-1b</b> <b>Octan glatirameru</b></p> <p>[Komparatory]</p>	Brak opinii [2]	<p><b>Pozytywna opinia [121]</b></p> <p>Dnia 18 lutego 2015 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat, w populacji dzieci poniżej 12 roku życia, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka, za zgodą opiekunów prawnych</p>	Brak opinii [2]
<p><b>Fumaran dimetylu</b> <b>(produkt leczniczy Tecfidera®)</b></p> <p>[Komparator]</p>	Brak opinii [2]	<p><b>Negatywna opinia [122]</b></p> <p>Dnia 1 grudnia 2014 r. Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów.</p>	<p><b>Negatywna rekomendacja [123]</b></p> <p>Dnia 1 grudnia 2014 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Tecfidera we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. W styczniu 2015 r. MZ zlecił opinię AOTMiT odnośnie uwag do ww. rekomendacji, jednak nie została ona upubliczniona.*</p>
<p><b>Teryflunomid</b> <b>(produkt leczniczy Aubagio®)</b></p> <p>[Komparator]</p>	Brak opinii [2]	<p><b>Negatywna opinia [128]</b></p> <p>Dnia 13 kwietnia 2015 r. Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.</p>	<p><b>Negatywna rekomendacja [129]</b></p> <p>Dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację odnośnie objęcia refundacją produktu Aubagio w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)".</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Teryflunomid</b> <b>Fumaran dimetylu</b> <b>Peginterferon beta-1a</b>  [Komparatory]	Brak opinii [2]	<b>Pozytywna opinia [125], [126], [127]</b> Dnia 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że leki będą stosowane wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“.	Brak opinii [2]
<b>Ozanimod</b> <b>(produkt leczniczy</b> <b>Zeposia®)</b>  [Komparator]	Brak opinii [2]	<b>Pozytywna opinia</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku [245]</b>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia® (ozanimod), kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7 kaps., kod EAN: 07640133688220,</li> <li>• Zeposia® (ozanimod), kapsułki twarde, 0,92 mg, 28 kaps., kod EAN: 07640133688237, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, jedynie pod warunkiem takiego poprawienia RSS lub obniżenia kosztów leczenia, aby wpływ na całkowite wydatki budżetowe na realizację przedmiotowego programu był neutralny.</li> </ul>	<b>Negatywna rekomendacja</b> <b>Rekomendacja nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r.</b> <b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [245]</b>  Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zeposia® (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“ na zaproponowanych warunkach.
<b>Ponesimod</b> <b>(produkt leczniczy</b> <b>Ponvory®)</b>  [Komparator]	Brak opinii [2]	<b>Negatywna/pozytywna opinia</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku [247]</b>  Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“ na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach.</li> </ul>	<b>Negatywna rekomendacja</b> <b>Rekomendacja nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 r.</b> <b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [248]</b>  Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), GTIN: 05413868120363</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., GTIN: 05413868120370 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“, w</li> </ul>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 2 mg; 3 mg; 4 mg; 5 mg; 6 mg; 7 mg; 8 mg; 9 mg; 10 mg, 14, tabl. Opakowanie do rozpoczęcia leczenia 14 tabletek (2 x 2 mg + 2 x 3 mg + 2 x 4 mg + 1 x 5 mg + 1 x 6 mg + 1 x 7 mg + 1 x 8 mg + 1 x 9 mg + 3 x 10 mg), kod EAN: 05413868120363,</li> <li>• Ponvory® (ponesimod), tabletki powlekane, 20 mg, 28, tabl., kod EAN: 05413868120370, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem obniżenia proponowanej CZN i/lub przedstawienia instrumentu dzielenia ryzyka, w postaci ceny hurtowej brutto, dla świadczeniodawcy [...] w programie lekowym B.29.</li> </ul> <p>Rada uważa za zasadne połączenie programów B.29 i B.46.</p>	ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie na proponowanych warunkach.
<p><b>Ofatumumab</b> <b>(produkt leczniczy</b> <b>Kesimpta®)</b></p> <p><b>[Komparator]</b></p>	Brak opinii [2]	<p><b>Pozytywna opinia</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17</b> <b>stycznia 2022 roku [249]</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że Rada uważa, że programy lekowe B.29 i B.46 powinny być połączone.</p>	<p><b>Warunkowa rekomendacja</b> <b>Rekomendacja nr 9/2022 z dnia 20 stycznia 2022 r.</b> <b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i</b> <b>Taryfikacji [250]</b></p> <p>Prezes Agencji warunkowo rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Kesimpta® (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123 we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RP – Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RK – Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; RSS – porozumienie podziału ryzyka; MZ – Minister Zdrowia. \*zgodnie z informacją uzyskaną od Zlecceniodawcy, AOTMiT w wydanej opinii przyznała Wnioskodawcy rację w dużej części zarzutów, na co miały wpływ odnalezione publikacje wytycznych i rekomendacji refundacyjnych, opublikowane po czasie złożenia wniosku refundacyjnego.

**Interwencja wnioskowana, tj. produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Prezesa Agencji dwukrotnie (do listopada 2022 r.).** Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie w zakresie finansowania ze środków publicznych leku Tysabri® (natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, ampułkostrzykawka) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (2021 rok). Natomiast stosowanie natalizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym” otrzymało negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT (2022 rok) i Rady Przejrzystości, przy czym Rada Przejrzystości jednocześnie uznała za zasadne refundowanie natalizumabu w formie do podawania podskórnego w ramach ówczesnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

**Należy jednakże zaznaczyć, że żadne z dotychczas rozpatrywanych przez AOTMiT wskazań do stosowania natalizumabu w formie podskórnej nie dotyczyło jego stosowania po**

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

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych, takich jak:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba);*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*

pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej, natalizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, do podania podskórnego oraz komparatorów, w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.



**Tabela 19. Ocena interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (czerwiec/lipiec 2023 roku).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	<b>Pozytywna rekomendacja [84]</b>  PBAC zalecił refundację natalizumabu SC na liście leków wysoko specjalistycznych, w tych samych okolicznościach, co wymieniony natalizumab 300 mg w 15 ml fiole do infuzji dożylniej (IV). PBAC poinformował, że równoważne dawki do natalizumabu SC i IV podawany 300 mg raz na 4 tygodnie.	Marzec 2023
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [85], dobrowolne wycofanie wniosku o refundację przez sponsora w 2022 roku	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [86], ocena w trakcie	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [87]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	Brak rekomendacji [88] Agencja AWMSG wykluczyła z oceny Tysabri® (natalizumab, do wstrzykiwań podskórnych, 300 mg), stosowany w ramach terapii modyfikującej przebieg choroby u osób dorosłych z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ponieważ jest on nową postacią lub produktem złożonym zawierającym oceniany lek, który jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek lub kapsułek lub</li> <li>• alternatywnym preparatem natalizumabu, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.</li> </ul>	2020
Haute Autorité de Santé (HAS)	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania <u>podskórnego</u>	<b>Pozytywna rekomendacja [315]</b>  Zalecono umieszczenie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, we wskazaniu i w dawce zgodnej z określoną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.  Agencja HAS zaznaczyła, że jest mało prawdopodobne, aby Tysabri® (natalizumab) 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne w porównaniu z już zarejestrowaną postacią natalizumabu. Komitet uznał, że faktyczne korzyści ze stosowania preparatu Tysabri® (natalizumab) 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, pozostają znaczne podczas stosowania w monoterapii w leczeniu modyfikującym przebieg choroby u osób dorosłych z bardzo aktywnymi postaciami rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego (RRMS) w następujących grupach pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysoce aktywną postacią choroby pomimo kompletnego i prawidłowo przeprowadzonego leczenia z co najmniej jednym leczeniem modyfikującym przebieg choroby lub</li> <li>- z ciężką i szybko postępującą postacią RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu roku, związanych z 1 lub więcej zmianami Gd+ w MRI</li> </ul>	Wrzesień 2021

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Rok wydania decyzji
		mózgu lub znacznym zwiększeniem liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z niedawnym wcześniejszym badaniem MRI.	
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania podskórnego	Brak rekomendacji [90]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	<b><u>Interwencja wnioskowana</u></b> Natalizumab do podania podskórnego	Brak rekomendacji [91]	-

Gd+ - zmiana w mózgu widoczna po podaniu kontrastu zawierającego gadolin; NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia. MRI – magnetyczny rezonans jądrowy.

**Australijska agencja PBAC zaleciła refundację natalizumabu w formie podskórnej na liście leków wysoko specjalistycznych, w tych samych okolicznościach, co natalizumabu w formie dożyłnej [84]; podobną rekomendację wydała francuska agencja HAS [315]. Żadna z pozostałych agencji oceny technologii medycznych nie wydała do tej pory (czerwiec/lipiec 2023 r.) rekomendacji w zakresie finansowania natalizumabu podawanego podskórnie w leczeniu pacjentów z RRMS. Należy jednak mieć na uwadze, że natalizumab w formie do podawania podskórnego został dopuszczony do obrotu relatywnie niedawno (marzec 2021 r.).** Agencja AWMMSG w 2020 roku wykluczyła Tysabri® (natalizumab, wstrzyknięcie podskórne, 300 mg) z oceny w leczeniu osób dorosłych z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego ponieważ jest jedynie nową postacią lub połączeniem istniejącego leku. Agencja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) rozpoczęła ocenę tej formy farmaceutycznej natalizumabu w 2022 roku, jednak sponsor wycofał dobrowolnie wniosek.

Rekomendacje światowych Agencji HTA w odniesieniu do komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Interwencje alternatywne wybrane na komparatory dla natalizumabu, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu RRMS (czerwiec 2023 roku).**

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	Fingolimod	<b>Pozytywna rekomendacja</b> PBAC rekomenduje stosowanie fingolimodu w monoterapii, rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozsianego u ambulatoryjnych pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej 2 udokumentowanych rzutów choroby z dysfunkcją neurologiczną, spowodowanych stwardnieniem rozsianym, w ciągu ostatnich 2 lat. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniem rezonansu magnetycznego mózgu i/lub rdzenia kręgowego oraz datą badania umieszczoną we wniosku, chyba że do wniosku dołączone jest pisemne zaświadczenie wystawione przez radiologa, że badanie MRI jest	Marzec 2011

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		przeciwwskazane ze względu na ryzyko fizycznego (nie psychicznego) urazu pacjenta.	
	Kladrybina	<b>Negatywna rekomendacja [289]</b> PBAC wydał negatywną rekomendację odnośnie zwiększenia ceny kladrybiny w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	Listopad 2021
		<b>Pozytywna rekomendacja [290]</b> PBAC pozytywnie zarekomendował finansowanie kladrybiny w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, potwierdzonej badaniem MRI mózgu/rdzenia kręgowego u pacjentów ambulatoryjnych, z dwoma rzutami powodującymi deficyt neurologiczny, w ciągu ostatnich 2 lat.	Lipiec 2018
		W 2011, 2017 i 2018 roku PBAC odrzucił wniosek o refundację kladrybiny w leczeniu pacjentów z RRMS z uwagi na brak porównania z odpowiednim komparatorem, niejasną korzyść kliniczną i niewystarczającą efektywność kosztową [291], [293], [294]	Marzec 2011 Listopad 2017 Marzec 2018
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [177].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Plegridy® w celu minimalizacji kosztów leczenia w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a.	2014
	Interferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [171], [174], [175], [176].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkty lecznicze: Avonex®, Rebif 44®.	2005 2010 2011 2014
		<b>Negatywna rekomendacja [173].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do leczenia chorób przewlekłych i stabilnych o długotrwałym przebiegu.	2011
	Interferon beta-1b	<b>Negatywna rekomendacja [172].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® z braku jasných dowodów efektywności klinicznej i kosztowej.	2007
	Octan glatirameru	<b>Pozytywna rekomendacja [170], [251]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Copaxone® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2015, 2022
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [183]</b> Agencja rekomenduje refundację fumaranu dimetylu w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	Październik 2019
		<b>Pozytywna rekomendacja [178]</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2013
		<b>Pozytywna rekomendacja [179]</b> Agencja wydała pozytywną rekomendację w zakresie wprowadzenia zmian pod względem maksymalnej dostępnej liczby tabletek dimetylu fumaranu (120 mg) w opakowaniu, w celu łatwiejszego dostosowywania dawkowania.	2016
Teryflunomid	<b>Negatywna rekomendacja [83]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych, ze uwagi na niepewną skuteczność leku, brak formalnej analizy ekonomicznej oraz niepewnych kosztów terapii.	2012	

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<b>Pozytywna rekomendacja [181]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u pacjentów ambulatoryjnych (którzy spełnią określone kryteria) na podstawie minimalizacji kosztów względem interferonu beta-1b i interferonu beta-1a.	2013
		Agencja na podstawie decyzji [182] odrzuciła proponowane przez wnioskodawcę zmiany, utrzymując stanowisko w zakresie sposobu refundacji z 2013 roku.	2016
	Ozanimod	<b>Negatywna rekomendacja [252]</b> Agencja odłożyła zalecenie umieszczenia ozanimodu w wykazie leków refundowanych do czasu otrzymania Przeglądu Delegata TGA.	2020
	Ponesimod	Brak rekomendacji [83]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [253]</b> Agencja zaleciła włączenie ofatumumabu na listę wydaną przez władze wymaganą do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS).	2021
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Fingolimod	<b>Pozytywna rekomendacja [292]</b> CADTH rekomenduje refundację fingolimodu w leczeniu pacjentów z RRMS, którzy: - nie uzyskali odpowiedzi na pełny i odpowiedni cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru lub mają przeciwwskazania to stosowania tych terapii; - mieli co najmniej dwa rzuty powodujące niepełnosprawność w ciągu ostatniego roku; - mieli istotny wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI lub co najmniej jedną nową zmianę GD+.	2011
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [295]</b> CADTH zaleca refundację kladrybiny w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń klinicznych i opóźnienia postępu niesprawności, jeśli zostaną spełnione następujące warunki: - pacjenci, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerują jednej wcześniejszej terapii RRMS i u których wystąpił co najmniej jeden nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy; - pacjent jest pod opieką specjalisty, który ma doświadczenie w diagnostyce i leczeniu RRMS; - zostanie obniżona cena leku.	2018
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [185].</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Plegridy® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2015/ aktualizacja 2018
	Interferon beta-1a	<b>Negatywna rekomendacja [184].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Rebif® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewną skuteczność leku.	2013
	Interferon beta-1b	Brak rekomendacji [85].	-
	Octan glatirameru	<b>Negatywna rekomendacja [186].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Copaxone® w leczeniu klinicznie izolowanych zespołów (CIS) u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, z uwagi na niepewny wpływ stosowania leku na niepełnosprawność.	2009
		<b>Pozytywna rekomendacja [187]</b> Agencja rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Glatect® w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z	2017

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozlanym, włączając pacjentów którzy doświadczyli pojedynczych zdarzeń demielinizacyjnych, a w obrazie MRI widoczne są zmiany typowe dla stwardnienia rozlanego – leczenie w celu redukcji częstości zaostrzeń oraz zmniejszenia liczby i objętości aktywnych zmian w mózgu widocznych w obrazie MRI.	
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [188].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem beta-1b i octanem glatirameru lub u których taka terapia jest przeciwwskazana.	2013
	Teryflunomid	<b>Negatywna rekomendacja [189]</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Aubagio® w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (ze względu na zbyt wysoką cenę w porównaniu do komparatorów).	2014
	Ozanimod	<b>Negatywna rekomendacja [254]</b> Agencja CADTH nie zaleca, aby ozanimod (Zeposia) był refundowany w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń klinicznych.	2021
	Ponesimod	Brak rekomendacji [85]	-
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja warunkowa [255]</b> Agencja CADTH zaleca, aby ofatumumab był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS) tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki: 1. Wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (EDSS) poniżej 6,0. 2. Dowód aktywnej choroby zdefiniowany jako co najmniej jedno z poniższych: - jeden nawrót w ciągu poprzedniego roku, - dwa nawroty w ciągu ostatnich 2 lat, - obecność zmian po wzmocnieniu gadolinem (GD+) w badaniu rezonansu magnetycznego w ciągu roku przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem. 2. Ofatumumabu nie należy stosować w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT) stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozlanego (MS).	2021
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Fingolimod	<b>Pozytywna rekomendacja [296]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fingolimodu jako opcji w leczeniu wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego u dorosłych, tylko jeśli: mają niezmienny lub zwiększony odsetek nawrotów lub trwające ciężkie nawroty w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia interferonem beta, oraz producent udostępni fingolimod z uzgodnionym rabatem w ramach programu dostępu dla pacjenta.	2012
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [297]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kladrybiny jako opcji leczenia wysoce aktywnego stwardnienia rozlanego u dorosłych, tylko jeśli dana osoba ma: - szybko rozwijająca się ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego, to znaczy z co najmniej: 2 nawrotami w poprzednim roku i 1 zmianą T1 ulegającą wzmocnieniu po gadolinie w wyjściowym MRI lub znaczny wzrost liczby zmian T2 w porównaniu z poprzednim MRI lub rzutowo-remisyjne stwardnienie rozlane, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie terapią modyfikującą przebieg choroby, zdefiniowaną jako 1 nawrót w poprzednim roku i wynik MRI potwierdzający aktywność choroby.	2019

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Ocena stosowania kladrybiny w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego jest w toku [298] (brak danych na temat szczegółów wskazania)	
	Interferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [190]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1a i octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.</p> <p>Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Extavia®) u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat lub w postaci wtórnie postępującej z występującymi rzutami.</p> <p><b>Negatywna rekomendacja [190]</b> Agencja nie rekomenduje finansowanie ze środków publicznych interferonu beta-1b (Betaferon) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p>	2018
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Peginterferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [191]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych peginterferonu beta-1a w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.</p>	2020
	Fumaran dimetylu	<p><b>Pozytywna rekomendacja [192].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fumaranu dimetylu u dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego pod warunkiem, że nie mają oni wysoko aktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci.</p>	2014
	Teryflunomid	<p><b>Pozytywna rekomendacja [193].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych teryflunomidu jako jedną z opcji leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (z wyłączeniem pacjentów w wysoce aktywnej lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego).</p>	2014
	Ozanimod	<p><b>Negatywna rekomendacja [256]</b> Agencja w ramach wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, uznała że ozanimod nie jest zalecany do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u osób dorosłych z klinicznymi lub obrazowymi cechami czynnej choroby.</p>	2021
	Ponesimod	<p><b>Pozytywna rekomendacja [257]</b> Agencja rekomenduje ponesimod w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe u dorosłych, tylko jeśli podmiot odpowiedzialny dostarczy ponesimod zgodnie z umową handlową.</p>	2022
Ofatumumab	<p><b>Pozytywna rekomendacja [299]</b> Agencja rekomenduje ofatumumab jako opcję leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych z czynną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych.</p>	2021	
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Fingolimod	<p><b>Pozytywne rekomendacje [301], [302]</b> Agencja SMC rekomenduje finansowanie fingolimodu w leczeniu wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego dla następujących grup dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia przynajmniej jedną terapią modyfikującą przebieg choroby lub</li> <li>- z szybko rozwijającym się, ciężkim, ustępująco-nawracającym stwardnieniem rozsianym zdefiniowanym przez dwa lub więcej nawroty powodujące niepełnosprawność w ciągu jednego roku oraz z jedną lub większą liczbą zmian</li> </ul>	2012, 2014, 2015

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		GD+ w badaniu MRI mózgu lub znaczący wzrost uszkodzeń w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim niedawnym MRI.	
	Kladrybina	<p><b>Pozytywna rekomendacja [303]</b>                      Agencja SMC rekomenduje finansowanie kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego (MS) zdefiniowane przez cechy kliniczne lub obrazowe, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentów z szybko rozwijającym się, ciężkim, rzutowo-remisyjnym SM: tj. z dwoma lub większą liczbą nawrotów w poprzednim roku, niezależnie od tego, czy chory był leczony, czy nie, oraz co najmniej jedną zmianę T1 ulegającą wzmocnieniu po gadolinie.</li> <li>- pacjentów z suboptymalną terapią rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego: tj. z jednym lub większą liczbą nawrotów w poprzednim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby i co najmniej jedną zmianą GD+ lub dziewięcioma zmianami w sekwencji T2.</li> </ul>	2018
	Peginterferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [87].</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® w ramach NHS u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p>	2015
	Interferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [198].</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® u ambulatoryjnych pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego.</p>	2003
		<p><b>Negatywna rekomendacja [199].</b>                      Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu w analizowanym wskazaniu.</p>	2012
	Interferon beta-1b	<p><b>Negatywna rekomendacja [200].</b>                      Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon® w ramach NHS (u pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacyjnym przy aktywnym procesie zapalnym wystarczająco ostrym, że dożylne leczenie kortykosteroidami jest zasadne, jeśli inne diagnozy zostały wykluczone a ryzyko rozwoju potwierzonego klinicznie stwardnienia rozsianego jest wysokie) z powodu braku danych w zakresie długotrwałego wpływu leczenia na przebieg choroby. Nie wykazano ekonomicznej korzyści.</p>	2007
	Octan glatiramery	<p><b>Pozytywna rekomendacja [194].</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego.</p>	2015
	Fumaran dimetylu	<p><b>Pozytywna rekomendacja [195].</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p>	2014
	Teryflunomid	<p><b>Pozytywna rekomendacja [196].</b>                      Agencja rekomenduje finansowanie teryflunomidu (Aubagio®) ze środków publicznych w ramach NHS jako alternatywną opcję terapeutyczną względem stosowania interferonów beta</p>	2014

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		lub octanu glatirameru u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie przewiduje się stosowania teryflunomidu u pacjentów z wysoce aktywną postacią choroby.	
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [258]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ozanimodu (Zeposia®) do ograniczonego stosowania w NHS w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych. Ograniczenie obejmuje stosowanie ozanimodu do leczenia doustnego.	2021
	Ponesimod	<b>Pozytywna rekomendacja [259]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ponesimodu (Ponvory®) do ograniczonego stosowania w NHS w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe.  Dostęp do powyższej farmakoterapii finansowanej ze środków NHS został ograniczony dla populacji dorosłych pacjenów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe, kwalifikujących się do leczenia doustnego lub wymagających takiego leczenia.	2021
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [304]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ofatumumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z czynną chorobą określoną przez cechy kliniczne lub obrazowe.	2021
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Fingolimod	<b>Pozytywna rekomendacja [306]</b> Agencja AWMSG rekomenduje fingolimod jako opcję leczenia wysoce aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w następującej grupie dorosłych pacjentów: - pacjentów z szybko rozwijającym się, ciężkim, ustępująco-nawracającym stwardnieniem rozsianym, zdefiniowanym jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz z 1 lub więcej zmianami GD+ w badaniu MRI mózgu lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI. To zalecenie ma zastosowanie tylko w okolicznościach, w których wykorzystywany jest zatwierdzony program dostępu pacjenta (PAS) lub gdy cena leku jest równoważna lub niższa od ceny PAS.	2016
		Brak rekomendacji [305] Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya® w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego.  Agencja przyjmuje rekomendację NICE	2014
	Kladrybina	Brak rekomendacji [307] Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mavenclad® w leczeniu wysoce aktywnego rzutowego stwardnienia rozsianego.  Agencja przyjmuje rekomendację NICE.	2017



Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Peginterferon beta-1a	<p><b>Pozytywna rekomendacja [201].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Obecnie obowiązuje nadrzędna rekomendacja NICE (informacja z 24.09.2020)</p>	2015
	Interferon beta-1a	<p><b>Negatywna rekomendacja [207].</b> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rebif® z powodu niezłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie preparatu do obrotu (u pacjentów z pojedynczym zdarzeniem demielinizacyjnym z aktywnym procesem zapalnym).</p> <p>W 2018 roku Agencja przyjęła rekomendację NICE [190]</p>	2012
		<p>Brak rekomendacji [206]. Agencja nie wydała opinii w zakresie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Avonex® w leczeniu rzutowego stwardnienia rozsianego.</p> <p>Agencja przyjmuje rekomendację NICE [190]</p>	2002
	Interferon beta-1b	Brak rekomendacji [88].	-
	Octan glatirameru	Brak rekomendacji [205]. Octan glatirameru (Copaxone®) wykluczony z oceny.	2015
	Fumaran dimetylu	Brak rekomendacji [88] Agencja nie przeprowadza oceny produktu Tecfidera®, agencja przyjmuje ocenę wydaną przez NICE.	2013
	Teryflunomid	Brak rekomendacji [203]. Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Aubagio®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2013
	Ozanimod	Brak rekomendacji [260] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Zeposia®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021
	Ponesimod	Brak rekomendacji [261] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Ponvory®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021
Ofatumumab	Brak rekomendacji [262] Agencja nie przeprowadzała własnej oceny produktu Kesimpta®, Agencja przyjmuje opinię NICE.	2021	
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Fingolimod	<p><b>Pozytywna rekomendacja [308]</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych fingolimodu w leczeniu dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub</li> <li>- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</li> </ul>	2011-2019

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [310]</b> Agencja wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutową postacią stwardnienia rozsianego określoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowania (MRI).	2020
		<b>Negatywna rekomendacja [309]</b> Agencja wydała negatywną opinię w sprawie włączenia produktu MAVENCLAD do wykazu leków refundowanych we wskazaniu „leczenie bardzo aktywnych postaci nawracających stwardnienia rozsianego określonych przez parametry kliniczne lub obrazowe (MRI) oraz w dawkach podanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu”.	2018
	Peginterferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [234].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	Marzec 2021
		<b>Pozytywna rekomendacja [228].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Plegridy® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2015
	Interferon beta-1a	<b>Pozytywna rekomendacja [208]–[217], [233].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Avonex®, Rebif® w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2001 2002 2009 2010 2011 2012 2016 2017
	Interferon beta-1b	<b>Pozytywna rekomendacja [218]–[223].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych: Betaferon®, Extavia® w leczeniu pacjentów rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	2002 2006 2010 2014
	Octan glatirameru	<b>Pozytywna rekomendacja [224], [226].</b> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.  W 2016 roku [227] komisja podtrzymała rejestrację i refundację octanu glatirameru (Copaxone®).	2002 2010 2011 2016
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [229].</b> Agencja rekomenduje objęcie refundacją produktu Tecfidera® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.  W 2021 roku agencja podtrzymała decyzję refundacyjną.	2014 2021
Teryflunomid	<b>Pozytywna/negatywna rekomendacja [230].</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (przy stopie zwrotu 65%).  <b>W 2016 roku</b> komisja wydała opinię [231], w której akceptowała poprawki do programu proponowane przez wnioskodawcę, jednak nie spowodowały one zmian w decyzji refundacyjnej z 2014 roku.  <b>W 2019 roku [232]</b> komisja podtrzymała pozytywną decyzję dotyczącą refundacji teryflunomidu (Aubagio®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.	2014 2016 2019 2022	

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<b>W 2022 roku [263]</b> komisja wydała <b>opinię negatywną odnośnie refundacji</b> w leczeniu dzieci w wieku 10 lat i starszych cierpiących na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS), w odniesieniu do dostępnych alternatyw.	
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [264]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Zeposia® w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) określoną parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2020
	Ponesimod	<b>Pozytywna rekomendacja [265]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Ponvory® tylko w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) określoną parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2021
	Ofatumumab	<b>Pozytywna rekomendacja [266]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Kesimpta® w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnymi postaciami rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) określonego parametrami klinicznymi lub obrazowymi.	2021
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	Fingolimod	<b>Szereg pozytywnych rekomendacji [311]</b> Agencja rekomenduje finansowanie lub kontynuację finansowania ze środków publicznych fingolimodu w leczeniu dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności tj.: - z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub - z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, zdefiniowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.	2011-2022
	Kladrybina	<b>Pozytywna rekomendacja [312]</b> Agencja rekomenduje finansowanie kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zdefiniowaną przez wyniki badań klinicznych lub badań obrazowych, wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby	2018, 2020
	Peginterferon beta-1a	Brak rekomendacji [90].	-
	Interferon beta-1a		
	Interferon beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Fumaran dimetylu	<b>Pozytywna rekomendacja [130].</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Tecfidera® w leczeniu stwardnienia rozsianego.	2014, 2015, 2016
Teryflunomid	<b>Pozytywna rekomendacja [237].</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.  Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku od 10 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [267].	2014 2021/2022	

Agencja	Komparator	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Agencja rekomenduje finansowanie produktu Aubagio® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku $\geq 10$ lat do $< 18$ lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [267].	
	Ozanimod	<b>Pozytywna rekomendacja [268]</b> Agencja rekomenduje finansowanie produktu Zeposia® w leczeniu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) z czynną chorobą określoną na podstawie wyników badań klinicznych lub badań obrazowych.	2021/2022
	Ponesimod	Brak rekomendacji [90], czasowe zawieszenie procesu decyzyjnego dla oceny korzyści	-
	Ofatumumab	Brak rekomendacji [90]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Fingolimod	Brak rekomendacji [91]	-
	Kladrybina		
	Peginterferon beta-1a		
	Interferon beta-1a, beta-1b		
	Octan glatirameru		
	Fumaran dimetylu		
	Teryflunomid		
	Ozanimod		
	Ponesimod		
Ofatumumab			

NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf>
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); <http://www.aotm.gov.pl/> (czerwiec 2023).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r> (czerwiec 2023).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf) (listopad 2022)
- [6] Uzgodniony program lekowy, załącznik B.29, z uwzględnieniem natalizumabu S.C.: „Leczenie chorych na stwardnienie rozlane (ICD-10: G35)”.
- [7] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozlane. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 2130–2134.
- [8] Kantarci OH, Pirko I, Rodríguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014; 95(1): 32–44.
- [9] Rice CM, Kemp K, Wilkins A. i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet* 2013; 382: 1204–1213.
- [10] Selmaj K. Stwardnienie rozlane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 99–105.
- [11] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozlane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). *Przegląd Lekarski* 2013; 70(5): 328–334.
- [12] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D. i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases* 2014.
- [13] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10, tom I, wydanie 2008. World Health Organization 2009.
- [14] Palasik W. Stwardnienie rozlane – nowe tendencje terapeutyczne. *Przewodnik Lekarza* 2007; (9): 41–45.
- [15] Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozlanego. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012; 93(4): 627–631.
- [16] UMMC, University of Maryland Medical Center, <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/multiple-sclerosis> (czerwiec 2023).
- [17] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* (London, England: 2005). 2011; 72(11): M174–176.
- [18] NMSS, National Multiple Sclerosis Society, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> (czerwiec 2023).
- [19] Frohman TC, O'Donoghue DL, Northrop D. A practical primer: Multiple Sclerosis for the Physician Assistant. National Multiple Sclerosis Society Southwestern Medical Center. 2011.
- [20] Polman CH, Reingold SC, Banwell B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.

- [21] Scolding N, Barne I D, Cader S i wsp. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;0:1–7.
- [22] Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozlanego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005, 3: 209–217.
- [23] Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozlanym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008; 4(supl. A): 46–47.
- [24] Multiple Sclerosis Society, *Diagnoza – wstęp do stwardnienia rozlanego (SM)*. Wydanie drugie sierpień 2008. MSSociety 2008.
- [25] Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. 2011; 72(10): M146–151.
- [26] Zawada K, Szporak K, Kurczewska U. i wsp. Wybrane problemy leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce. *Farmacja Polska* 2013; 69(1): 69–76.
- [27] Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozlanego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51–58.
- [28] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego. *Oswoić SM*. Pierwszy poradnik dla pacjentów chorych na stwardnienie rozlane.
- [29] Ministerstwo Zdrowia. *NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM na lata 2006 – 2008*.
- [30] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, *SM w liczbach*: [http://www.ptsr.org.pl/pl/sm\\_w\\_liczbach,107.asp](http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp) (czerwiec 2023).
- [31] Multiple Sclerosis Foundation, <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS> (czerwiec 2023).
- [32] Broła W, Fudala M, Flaga S. i wsp. O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozlane. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47(5): 484–492.
- [33] Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44(5): 443–452.
- [34] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/atlas-of-ms/atlas-of-ms-faqs/> (czerwiec 2023).
- [35] EMA. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*. 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.
- [36] Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozlanego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [37] Mirowska-Guzel D. Leczenie stwardnienia rozlanego o szybko postępującym przebiegu. *Terapia* 2012; 20(1): 52–56.
- [38] Kleniewska A, Lewańska M, Walusiak-Skorupa J. Dobre praktyki w opiece profilaktycznej: opieka profilaktyczna i problemy związane z aktywizacją zawodową osób niepełnosprawnych ze stwardnieniem rozlanym. *Med. Pr.* 2012; 63(6): 667–675.
- [39] Selmaj K. *Stwardnienie rozlane*. Termedia, Poznań 2006; 7–22, 61–198, 217–270.
- [40] Vargas D, Tylor W. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Investig Med*. 2017; 65:883–891.
- [41] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. *Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. Raport*. Warszawa, 2021. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Raport\\_SM\\_30.06.21.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_SM_30.06.21.pdf) (czerwiec 2023)
- [42] Bonek R, Maciejek Z *Naturalny przebieg stwardnienia rozlanego*. *Aktualności Neurologiczne* 2009; 9(2): 116–125.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif 44®.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia®.
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- [48] PTSR, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> (czerwiec 2023).
- [49] Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health technology assessment*. 2002;6:1-73.

- [50] Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2007;14:919-27.
- [51] ABN, Association of British Neurologists Revised (2009); Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis.
- [52] Cendrowski W. Stwardnienie rozsiane: ryzyko zachorowania i prewencja choroby. *Neurologia Praktyczna* 2015; 2(83): 6-11. W: <https://neurologia-praktyczna.pl/a3044/Stwardnienie-rozsiane--ryzyko-zachorowania-i-prewencja-choroby.html/> (czerwiec 2023).
- [53] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41:685-91.
- [54] Siepmann TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2008; 255:910-6.
- [55] CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CADTH 2013; 1(2c).
- [56] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15:741-51.
- [57] AAN, American Academy of Neurology, Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–178.
- [58] MSF, Multiple Sclerosis Foundation, <https://msfocus.org/Get-Educated/Treatment-for-MS.aspx> (czerwiec 2023).
- [59] NMSS, National Multiple Sclerosis Society. Expert Opinion Paper. National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society – Treatment Recommendations for Physicians, 2008.
- [60] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, K-T Tsang B, Macdonell R. Multiple sclerosis – Diagnosis, management and prognosis. *RACGP* 2011 40(12):948–955.
- [61] Broadley S, Barnett M, Boggild M. i wsp. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand prospective Part 3 Treatment practicalities and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014; 21: 1857–1865.
- [62] Sorensen S. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27: 246–259.
- [63] Correale J, Abad P, Alvarenga R. i wsp. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *Journal of Neurological Sciences*. 2014; 339: 196–206.
- [64] DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014.
- [65] Kouzoupis AB, Paparrigopoulos T, Soldatos M, Papadimitriou GN. The family of the multiple sclerosis patient: a psychosocial perspective. *International Review of Psychiatry*. 2010; 22:83-9.
- [66] Browne C, Salmon N, Kehoe M. Bladder dysfunction and quality of life for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2015:1-9.
- [67] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68:144-9.
- [68] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, i wsp. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska, Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2020; 54 (2): 161–168.
- [69] EMSP, European Multiple Sclerosis Platform; <http://www.emsp.org/about-ms/ms-treatments/> (czerwiec 2023).
- [70] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Avonex (interferon beta-1a) (kod EAN: 5909990008148) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.
- [71] Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp. -strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

- [72] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”.
- [73] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1b) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”.
- [74] Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1b), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”.
- [75] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) (kod EAN: 5909990619375) we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.
- [76] Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”.
- [77] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (Kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy).
- [78] Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)”.
- [79] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.
- [80] Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) w ramach program lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”.
- [81] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [82] Rekomendacja nr 123/2021 z dnia 12 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu określonym w programie lekowym B.46. (listopad 2022)
- [83] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au> (czerwiec 2023).
- [84] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-03/pbac-web-outcomes-03-2023-v3.pdf>
- [85] CADATH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (czerwiec 2023).
- [86] NICE, National Institute for Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/> <https://www.nice.org.uk/guidance/topic-selection/gid-ta11056> (czerwiec 2023).
- [87] SMC, Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (czerwiec 2023).
- [88] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (czerwiec 2023).
- [89] HAS, Haut te Autorité de Santé; <http://www.has-sante.fr> (czerwiec 2023).
- [90] G-Ba, Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/> (czerwiec 2023).
- [91] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; <http://www.sbu.se/sv/> (czerwiec 2023).



- [92] RCP, Royal College of Physicians, Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. RCP 2004.
- [93] Sellebjerg F, Barles D, Filippini G. i wsp. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 939–946.
- [94] IEHP, Inland Empire Health Plan. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. November 2012.
- [95] The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of Illness of Multiple Sclerosis: Part II: Quality of Life. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:31-8.0020
- [96] Leray E, Yaouanq J, Le Page E i wsp. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133:1900-13.
- [97] Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8(2): 76–83.
- [98] Gałązka-Sobotka M [red]. Raport „Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego w Polsce” (Biała księga). Warszawa 2014.
- [99] Potemkowski A. Epidemiologiczne badania czasu trwania choroby i długości życia chorych na stwardnienie rozsiane. *Zdr. Publ.* 1999; 109(1): 5–11
- [100] Grytten Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH i wsp. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis.* 2008; 14:1191-8.
- [101] WHO, Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.
- [102] Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Drozdowski W. i wsp. Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozsianego. Stanowisko Grupy Ekspertów Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014; 10(2): 71–82.
- [103] Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, i wsp. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2016;12(2):80-95.
- [104] Analiza Weryfikacyjna Agencji: Nr: AOTM-OT 4351-4/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.
- [105] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) (kod EAN: 5909990071065) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [106] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.
- [107] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline 186. October 2014.
- [108] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [109] Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga), Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_SM\\_Internet.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_Internet.pdf)
- [110] Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), published online November, 2016.
- [111] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 – program lekowy Leczenie stwardnienia rozsianego.
- [112] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012; 18:7-15.

- [113] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*. 2012; 19:155-62.
- [114] National Multiple Sclerosis Society. People with MS caught in Medicare "Donut Hole" finding critical relief under Affordable Care Act in their costs for prescription medications. 2011;2016(12/05/2016), <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/People-With-MS-Caught-in-Medicare-Donut-Hole%E2%80%9D-Find> (czerwiec 2023).
- [115] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Teruzzi C, Fattore G. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18:29-34.
- [116] Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Multiple Sclerosis International*. 2014. Article ID 262350.
- [117] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie oceny leku Plegridy.
- [118] Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy.
- [119] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 r. w sprawie oceny leku Betaferon.
- [120] Rekomendacja nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon.
- [121] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru.
- [122] Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku fingolimod i natalizumab.
- [123] Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera.
- [124] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Tecfidera.
- [125] Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2017 z 12 czerwca 2017 roku (fumaran dimetylu).
- [126] Opinia Rady Przejrzystości nr 154/2017 z 12 czerwca 2017 roku (peginterferon beta-1a). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/ORP/U\\_23\\_206\\_170612\\_opinia\\_154\\_peginterferonum\\_beta\\_1a\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_206_170612_opinia_154_peginterferonum_beta_1a_off_label.pdf)
- [127] Opinia Rady Przejrzystości nr 152/2017 z 12 czerwca 2017 roku (teryflunomid). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/ORP/U\\_23\\_204\\_170612\\_opinia\\_152\\_teriflunomidum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_204_170612_opinia_152_teriflunomidum_off_label.pdf)
- [128] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Aubagio [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/014/SRP/U\\_12\\_138\\_150413\\_stanowisko\\_50\\_Aubagio\\_teriflunomide\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/SRP/U_12_138_150413_stanowisko_50_Aubagio_teriflunomide_w_ref.pdf)
- [129] Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/014/REK/RP\\_30\\_2015\\_Aubagio.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/REK/RP_30_2015_Aubagio.pdf)
- [130] Fisher JS, Rudick RA, Cutter GR i wsp. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*, 1999, 5, 244-250.
- [131] Lamdhade S., Ashkanani A, Alroughani R. Prevalence of Anti-JC Virus Antibody in Multiple Sclerosis Patients in Kuwait. *ISRN Neurology*, 2014, Vol 2014.
- [132] Da Silva AM, Santos ME. JCV epidemiology in MS (JEMS) – Epidemiology of anti-JCV antibody prevalence in multiple sclerosis patients – Portuguese data. *Journal of the Neurological Science*, 2014, 337: 119-22.
- [133] Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów* 2015, 1, 55-62.
- [134] Broła W, Fudala M, Flaga S, i wsp. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualn Neurol* 2015, 15(2): 68-73.
- [135] Chitnis T, Krupp L, Yeh A, i wsp. Stwardnienie rozsiane u dzieci. *Neurologia po Dyplomie* 2011; 6 (5): 21-36.

- [136] Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, glatirameri acetat w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- [137] Charles River Associates. Access to medicines for multiple sclerosis: Challenges and opportunities. CRA 2014.
- [138] Thompson Aj, Banwell B, Barkhof F i wsp. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [139] Selmaj K, Kobelt J, Berg J i wsp. New insight into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results from Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(2S): 130-142.
- [140] Montalban X, Gold R, Thompson AJ i wsp.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European journal of Neurology* 2018; 25: 215-237.
- [141] Comi G, Radaelli M, Sorensen PS. Multiple sclerosis 2. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347-1356.
- [142] [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AWA/114\\_AWA\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA\\_2017.11.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf) (czerwiec 2023).
- [143] NICE; Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways. 2019: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis/multiple-sclerosis-overview#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index> (październik 2021).
- [144] Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, i wsp. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020; 47: 437–455.
- [145] AAN Summary of Practice Guideline for Clinicians. Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis. 2018.
- [146] JustCoding Guide to the 2017 IND-10-CM Updates. HCPro 2016.
- [147] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, i wsp. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2016, 56(10) 1254–1262.
- [148] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2021: 1–14.
- [149] Król T, Mikita K, Rutkowska M, i wsp. Ocena jakości życia chorych na stwardnienie rozlane. *Med Rodz.* 2018; 21(2A):3-8. <https://www.czytelniamedyczna.pl/6509,ocena-jakosci-zycia-chorych-na-stwardnienie-rozsiane.html> (czerwiec 2023)
- [150] Opara J, Jaracz K, Broła W. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2006; 40(4):336–341.
- [151] Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i wsp. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozlanego na Jakość Życia Chorych (MSIS29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2007; 41(3):215–222. <https://core.ac.uk/reader/268476389>
- [152] Riaz A, Hobart JC, Lamping DL, i wsp. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2003; 9(4):411–419.
- [153] Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2001; 60(9):817–827.
- [154] Mills R, Young C, Nicholas R, i wsp. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2009; 15(1):81–87. [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458508096215?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458508096215?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [155] Humańska MA, Śieg P, Rezmerska L, i wsp. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozlane. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne.* 2013; 2(5): 188-194.
- [156] Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozlanego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa. 2018.

- [157] Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozsianym. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego. 2010; 2:213-220.
- [158] Snarska K, Karwowska M, Kapica-Topczewska K, i wsp. Quality of life in patients with multiple sclerosis. Nursing Problems. 2016;23(3): 349-356.
- [159] Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane a stopień niepełnosprawności ruchowej – doniesienie wstępne. Med. Ig Nauk Zdr. 2015;21(4):402-407.
- [160] Lorencowicz R, Jasol J, Siek A, i wsp. Wpływ wybranych czynników na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane. [http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/lorencowicz\\_r5p.pdf](http://www.neurocentrum.pl/dcten/wp-content/uploads/lorencowicz_r5p.pdf) (czerwiec 2023).
- [161] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i wsp. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2006; 354:899-910.
- [162] Broła W, Sobolowski P, Zak M, i wsp. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019; 33: 33–38.
- [163] AOTMiT; AWA OT.4331.16.2020 Betaferon.
- [164] AOTMiT; AWA OT.4331.31.2018 Okrelizumab.
- [165] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (listopad 2022).
- [166] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx\\_131664\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf) (czerwiec 2023).
- [167] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pl.pdf) (czerwiec 2023).
- [168] Wawrzyniak S, Koziarska D, Kułakowska A i wsp. Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. Neurol Neurochir Pol. 2019;53(2):131-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0010. Epub 2019 MaI 11.
- [169] Kappos L, Moeri D, Radue EW i wsp. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet. 1999 Mar 20;353(9157):964-9.
- [170] PBAC, Glatiramer acetate, Copaxone, Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting.
- [171] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2005 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [172] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2007 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [173] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2011 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [174] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [175] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2014 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [176] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, march 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [177] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2014 PBAC Meeting Public Summary Document <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf> (listopad 2022)
- [178] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2013, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [179] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2016, Tecfidera <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [180] PBAC, Aubagio, November 2012, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)

- [181] PBAC, Aubagio, July 2013, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [182] PBAC, Aubagio, November 2016, PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (listopad 2022)
- [183] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/dimethyl-fumarate-psd-november-2019.pdf> (listopad 2022)
- [184] CADTH, Common Drug Review, Rebif, Interferon beta-1a, July-August, 2013 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rebif\\_Aug-19-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Rebif_Aug-19-13.pdf) (listopad 2022)
- [185] CADTH, Common Drug Review, Plegridy, Pegylated interferon beta-1a, November-December, 2015 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440\\_complete\\_Plegridy-Dec-21-15\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf) (listopad 2022)
- [186] CADTH, Common Drug Review, Copaxone, Glatiramer Acetate, September-November, 2009 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_comoplete\\_Copaxone\\_November-27-2009%20.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_comoplete_Copaxone_November-27-2009%20.pdf) (listopad 2022)
- [187] CADTH, Common Drug Review, Glatect, Glatiramer Acetate, July, 2016 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510\\_complete\\_Glatect-Jul-27-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0510_complete_Glatect-Jul-27-e.pdf) (listopad 2022)
- [188] CADTH, Common Drug Review, Tecfidera, Dimethyl fumarate, July-September, 2013 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tecfidera\\_September\\_30-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf) (listopad 2022)
- [189] CADTH, Common Drug Review, Aubagio, Teriflunomide, June 2014 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350\\_complete\\_Aubagio\\_Jun-19-14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf) (listopad 2022)
- [190] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA527] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/chapter/1-Recommendations> (listopad 2022)
- [191] Peginterferon beta-1a for treating relapsing–remitting multiple sclerosis Technology appraisal guidance [TA624] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/chapter/1-Recommendations> (listopad 2022)
- [192] NICE, Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. TA320, 27 August 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/chapter/1-Guidance> (listopad 2022)
- [193] NICE, Teriflunomide for the treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. TA303, 22 January 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/chapter/1-Guidance> (listopad 2022)
- [194] SMC, Copaxone, Glatiramer Acetate, December 2015 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glatiramer-acetate-copaxone-abbreviatedsubmission-110815/> (listopad 2022)
- [195] SMC, Tecfidera, Dimethyl Fumarate, April 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dimethyl-fumarate-tecfidera-fullsubmission-88613/> (listopad 2022)
- [196] SMC, Teriflunomide, Aubagio, January 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teriflunomide-aubagio-fullsubmission-94014/> (listopad 2022)
- [197] SMC, Scottish Medicines Consortium, Plegridy®. SMC 2014 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/peginterferon-beta-1a-plegridy-fullsubmission-101814/> (listopad 2022)
- [198] SMC, Scottish Medicines Consortium, Avonex® Liquid (Interferon beta 1a). SMC 2003 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-avonex-abbreviatedsubmission-5803/> (listopad 2022)
- [199] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1a (Rebif®). SMC 2012 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/interferon-beta-1a-rebif-nonsubmission-82512/> (listopad 2022)
- [200] SMC, Scottish Medicines Consortium, Interferon beta-1b (Betaferon®). SMC 2007 [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon\\_beta\\_1b\\_betaferon\\_\\_\\_345-07\\_.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon_beta_1b_betaferon___345-07_.pdf) (listopad 2022)
- [201] AWMMSG, Peginterferon beta-1a (Plegridy), reference no. 2013, <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-peginterferonbeta-1a-plegridy-2013/> (sierpień 2021). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/peginterferon-beta-1a-plegridy1/> (listopad 2022)

- [202] AWMSG, Dimethyl fumarate (Tecfidera), reference no. 491, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dimethyl-fumarate-tecfidera/> (listopad 2022)
- [203] AWMSG, teriflunomide (Aubagio); reference no. 565; <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/teriflunomide-aubagio/> (listopad 2022)
- [204] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (czerwiec 2023)
- [205] AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/glatiramer-acetate-copaxone/> (listopad 2022)
- [206] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/interferon-beta-1a-avonex/> (listopad 2022)
- [207] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Interferon beta-1a (Rebif®). For the treatment of patients with a single demyelinating event with an active inflammatory process. May 2012 <https://awmsg.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-interferon-beta-1a-rebif-1510/> (listopad 2022)
- [208] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 10 octobre 2001. Rebif 22 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399198/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12) (listopad 2022)
- [209] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence avis de la commission 5 octobre 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679419/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679419/fr/avonex) (listopad 2022)
- [210] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 18 décembre 2002. AVONEX 30 µg (6 MUI) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399738/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399738/fr/avonex) (listopad 2022)
- [211] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 6 mars 2002. REBIF 22 µg, REBIF 44 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399395/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boite-de-1-3-et-12) (listopad 2022)
- [212] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. REBIF 22 µg REBIF 44 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399654/fr/rebif-22-g-6-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-rebif-44-g-12-mui-0-5-ml-solution-injectable-pour-voie-s-c-en-seringue-preremplie-boites-de-1-3-et-12) (listopad 2022)
- [213] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 novembre 2009. REBIF 22 µg/0,5 ml, REBIF 44 µg/0,5 ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_883291/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_883291/fr/rebif) (listopad 2022)
- [214] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010 , Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_971048/fr/avonex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_971048/fr/avonex) (listopad 2022)
- [215] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010, Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 30 December 2006 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009). REBIF 22 µg/0.5 mL solution for injection; REBIF 44 µg/0.5 mL solution for injection [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970613/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970613/fr/rebif) (listopad 2022)
- [216] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 19 octobre 2011. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1118591/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1118591/fr/rebif) (listopad 2022)
- [217] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 juin 2012. REBIF 8,8 µg / 22 µg; REBIF 44 µg [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1277882/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1277882/fr/rebif) (listopad 2022)
- [218] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 11 septembre 2002. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de-trois ans à c-mpter du 9 août 1999 - (J.O. du 14 octobre 1999): BETAFERON 250 µg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399608/fr/betaferon-250-g/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-boite-de-15-flacons-de-lyophilisats-15-seringues-pre-remplies-de-solvant) (listopad 2022)
- [219] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 4 octobre 2006. BETAFERON 250 microgramme/ml (8MUI) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_455147/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_455147/fr/betaferon) (listopad 2022)
- [220] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting on 09 August 2007 (JO [Official Gazette] of 29

- April 2009). BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970607/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970607/fr/betaferon) (listopad 2022)
- [221] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. BETAFERON 250 microgrammes/ml, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1742487/fr/betaferon](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1742487/fr/betaferon) (listopad 2022)
- [222] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 21 July 2010. EXTAVIA 250 microgram/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_971045/fr/extavia](https://www.has-sante.fr/jcms/c_971045/fr/extavia) (listopad 2022)
- [223] HAS, Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2626675/fr/extavia](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2626675/fr/extavia) (listopad 2022)
- [224] HAS, Haute Autorité de Santé, AVIS DE LA COMMISSION 20 novembre 2002. COPAXONE 20 mg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399786/fr/copaxone-20-mg/ml-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-flacon-de-20mg-de-poudre-ampoule-de-solvant-de-1ml-boite-de-28) (listopad 2022)
- [225] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 2 June 2010. Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009. COPAXONE 20 mg/mL [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone\\_ct\\_5615.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone_ct_5615.pdf) (listopad 2022)
- [226] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, 6 April 2011. COPAXONE 20 mg/ml [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_970611/fr/copaxone](https://www.has-sante.fr/jcms/c_970611/fr/copaxone) (listopad 2022)
- [227] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 22 juin 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2658573/fr/copaxone](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658573/fr/copaxone) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044\\_COPAXONE\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15044.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf) (listopad 2022)
- [228] HAS, Transparency Committee Opinion, Plegridy (peginterferon beta-1a), April 2015 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2034337/fr/plegridy-peginterferon-beta-1a-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques) (listopad 2022)
- [229] HAS, Transparency Committee Opinion, Tecfidera (dimethyl fumarate), May 2014 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1743058/fr/tecfidera-dimethyl-fumarate-traitement-de-fond-de-la-sclerose-en-plaques) (listopad 2022)
- [230] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 March 2014 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur) (listopad 2022)
- [231] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 05 octobre 2016 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722045/fr/aubagio](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722045/fr/aubagio) (listopad 2022)
- [232] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 2 OCTOBRE 2019 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3117100/fr/aubagio](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117100/fr/aubagio) (listopad 2022)
- [233] HAS, Transparency Committee Opinion, Rebif (interferon beta-1a), 11 Janvier 2017 [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2742053/fr/rebif](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742053/fr/rebif) (listopad 2022)
- [234] HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243409/fr/plegridy](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243409/fr/plegridy) (listopad 2022)
- [235] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19092\\_TECFIDERA\\_PIS\\_RCP\\_AvisDef\\_CT19092.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19092_TECFIDERA_PIS_RCP_AvisDef_CT19092.pdf) (listopad 2022)
- [236] G-Ba Tecfidera, Dimethylfumarat, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse> (listopad 2022)
- [237] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/beschluesse> (listopad 2022)
- [238] <https://docplayer.pl/5592104-Epidemiologia-stwardnienia-rozsianego.html> (listopad 2022)
- [239] Broła W, Sobolewski P, Flaga S i wsp. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 134, doi: 10.1186/s12883-016-0662-8, <https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-016-0662-8.pdf> (listopad 2022)
- [240] Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, i wsp. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 21: 51–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455075/> (listopad 2022)
- [241] NICE guideline, Multiple sclerosis in adults: management, 2022 : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations#modifiable-risk-factors-for-relapse-or-progression-of-ms> (czerwiec 2023)

- [242] Travers BS, Tsang BK-T, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. RACGP, Australian Journal of General Practice, Volume 51, Issue 4, April 2022. <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/april/multiple-sclerosis-diagnosis-therapy-and-prognosis> (czerwiec 2023)
- [243] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2022 z dnia 16 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Tysabri (natalizumabum) ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD 10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym” [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/SRP/U\\_19\\_124\\_16052022\\_s\\_42\\_Tysabri\\_natalizumab\\_pods-korny\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/SRP/U_19_124_16052022_s_42_Tysabri_natalizumab_pods-korny_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) (listopad 2022)
- [244] Rekomendacja nr 44/2022 z dnia 20 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tysabri, natalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2, ampułkostrzykawka zawierająca 1 ml roztworu, GTIN 05713219560252, we wskazaniu do stosowania w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35) natalizumabem podawanym podskórnym” [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/REK/2022\\_05\\_20\\_BP\\_Rekomendacja\\_44-2022\\_Tysabri\\_sc\\_\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/REK/2022_05_20_BP_Rekomendacja_44-2022_Tysabri_sc__BIP_REOPTR.pdf) (listopad 2022)
- [245] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [246] Rekomendacja nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [247] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2022 z dnia 12 września 2022 roku w sprawie oceny leku Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [248] Rekomendacja nr 89/2022 z dnia 12 września 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Ponvory (ponesimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [249] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [250] Rekomendacja nr 9/2022 z dnia 20 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” (listopad 2022)
- [251] PBAC, MEETING OUTCOMES, marzec 2022, <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-03/pbac-web-outcomes-03-2022-v6.pdf> (listopad 2022)
- [252] PBAC, OUTCOMES – DEFERRALS, marzec 2020. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-03/deferrals-03-2020.pdf> (listopad 2022)
- [253] PBAC, MEETING OUTCOME, marzec 2021. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf> (listopad 2022)
- [254] CADTH, Common Drug Review, Zeposia, Ozanimod, czerwiec 2021. <https://www.cadth.ca/ozanimod> (listopad 2022)
- [255] CADTH, Common Drug Review, Zeposia, Ozanimod, kwiecień 2021. <https://www.cadth.ca/ofatumumab> (listopad 2022)
- [256] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance [TA706]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta706> (listopad 2022)
- [257] NICE, National Institute for Clinical Excellence, Ponesimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance [TA767]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta767> (listopad 2022)
- [258] SMC, Scottish Medicines Consortium, Ozanimod (Zeposia®). SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ozanimod-zeposia-full-smc2309/> (listopad 2022)
- [259] SMC, Scottish Medicines Consortium, Ponesimod (Ponvory®). SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ponesimod-ponvory-abb-smc2384/> (listopad 2022)
- [260] AWMMSG, ozanimod (Zeposia); reference no. 2490; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ozanimod-zeposia/> (listopad 2022)



- [261] AWMSG, ponesimod (Ponvory); reference no. 1453; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ponesimod-ponvory/> (listopad 2022)
- [262] AWMSG, ofatumumab (Kespimpta); reference no. 2468; <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ofatumumab-kesimpta/> (listopad 2022)
- [263] HAS, Transparency Committee Opinion, Aubagio (teriflunomid), 12 April 2022 [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983852/fr/aubagio-teriflunomide](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983852/fr/aubagio-teriflunomide) (listopad 2022)
- [264] HAS, Transparency Committee Opinion, Zeposia (ozanimod), 23 July 2022 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3226320/fr/zeposia-ozanimod](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226320/fr/zeposia-ozanimod) (listopad 2022)
- [265] HAS, Transparency Committee Opinion, Ponvory (ponesimod), 07 September 2021 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3285195/fr/ponvory](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3285195/fr/ponvory) (listopad 2022)
- [266] HAS, Transparency Committee Opinion, Kesimpta (ofatumumab), 09 June 2021 [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3270867/fr/kesimpta-ofatumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270867/fr/kesimpta-ofatumumab) (listopad 2022)
- [267] G-BA Aubagio, teriflunomide, <https://www.g-ba.de/beschluesse/5235/> (listopad 2022).
- [268] G-BA Aubagio, ozanimod, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4651/> (listopad 2021).
- [269] AWA Tysabri S.C.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%200T%20AWA%20Tysabri%200T.4231.12.2022%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/026/AWA/2022%2004%2029%200T%20AWA%20Tysabri%200T.4231.12.2022%20BIP_REOPTR.pdf)
- [270] Charekterystryka Produktu Leczniczego Zeposia®.
- [271] Charekterystryka Produktu Leczniczego Ponvory®.
- [272] Charekterystryka Produktu Leczniczego Kesimpta®.
- [273] Mills R, James B, Vonsy J i wsp. Natalizumab treatment satisfaction in the TONiC-MS study: preliminary results support from NIHR, MNDA, Walton Neuroscience Charity, Biogen, Novartis, Roche, Teva. Multiple Sclerosis Journal 2022 28:3 Supplement (360- ) [https://www.researchgate.net/publication/362662256\\_157\\_Natalizumab\\_treatment\\_satisfaction\\_in\\_the\\_TONiC-MS\\_study\\_study\\_design](https://www.researchgate.net/publication/362662256_157_Natalizumab_treatment_satisfaction_in_the_TONiC-MS_study_study_design)
- [274] Armenteros-Yeguas V, Gárate-Echenique L, Aranzazu Tomás-López M i wsp. Prevalence of difficult venous access and associated risk factors in highly complex hospitalised patients. J Clin Nurs. 2017 Dec; 26(23-24): 4267–4275. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084302/>
- [275] Stanowisko RP 127/2021  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/125/SRP/U\\_52\\_308\\_22112021\\_s\\_127\\_Mavenclad\\_cladribinum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/SRP/U_52_308_22112021_s_127_Mavenclad_cladribinum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf)
- [276] Rekomendacja 127/2021  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/125/REK/2021\\_11\\_25\\_BP\\_Rekomendacja%20127-2021\\_Mavenclad\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/REK/2021_11_25_BP_Rekomendacja%20127-2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf)
- [277] Stanowisko RP 87/2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/SRP/U\\_35\\_406\\_180924\\_stanowisko\\_87\\_Mavenclad\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/SRP/U_35_406_180924_stanowisko_87_Mavenclad_w_ref.pdf)
- [278] Rekomendacja 85/2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/REK/RP\\_85\\_2018\\_Mavenclad.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/REK/RP_85_2018_Mavenclad.pdf)
- [279] Opinia 220/2012  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/091/ORP/U\\_26\\_304\\_121008\\_opinia\\_220\\_Gilenya\\_ponad\\_60\\_m.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/091/ORP/U_26_304_121008_opinia_220_Gilenya_ponad_60_m.pdf)
- [280] Stanowisko 131/2015  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/098/SRP/U\\_29\\_320\\_150929\\_stanowisko\\_131\\_Gilenya\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/SRP/U_29_320_150929_stanowisko_131_Gilenya_w_ref.pdf)
- [281] Rekomendacja 78/2015 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/098/REK/RP\\_78\\_2015\\_Gilenia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/REK/RP_78_2015_Gilenia.pdf)
- [282] Stanowisko 150/2017  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/SRP/U\\_45\\_513\\_stanowisko\\_140\\_Gilenya\\_art\\_35.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/SRP/U_45_513_stanowisko_140_Gilenya_art_35.pdf)

- [283] Rekomendacja 77/2017 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/REK/RP\\_77\\_2017\\_Gilenya.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/REK/RP_77_2017_Gilenya.pdf)
- [284] Stanowisko 61/2019  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/086/SRP/U\\_29\\_283\\_190729\\_s\\_61\\_Gilenya\\_fingolimod\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/SRP/U_29_283_190729_s_61_Gilenya_fingolimod_w_ref_zacz.pdf)
- [285] Rekomendacja 59/2019  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/086/REK/RP\\_59\\_2019\\_Gilenya\\_zolta.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/REK/RP_59_2019_Gilenya_zolta.pdf)
- [286] Opinia 86/2012  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/SRP/U\\_26\\_303\\_121008\\_stanowisko\\_86\\_Gilenya.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/SRP/U_26_303_121008_stanowisko_86_Gilenya.pdf)
- [287] Rekomendacja 76/2012 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/REK/RP\\_76\\_2012\\_Gilenya.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf)
- [288] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-fingolimod-march11>
- [289] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cladribine-psd-nov-2021.pdf>
- [290] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>
- [291] PBAC <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/pbac-psd-cladribine-march11>
- [292] CADTH [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)
- [293] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/cladribine-psd-november-2017.pdf>
- [294] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/cladribine-psd-march-2018.pdf>
- [295] CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad\\_Oct-26-18.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf)
- [296] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/chapter/1-Guidance>
- [297] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/chapter/1-Recommendations>
- [298] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11293>
- [299] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699/chapter/1-Recommendations>
- [300] SMC  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1732/fingolimod\\_gilenya\\_final\\_march\\_2015\\_amended\\_070415\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1732/fingolimod_gilenya_final_march_2015_amended_070415_for_website.pdf)
- [301] SMC  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1734/fingolimod\\_gilenya\\_final\\_august\\_2014\\_amended\\_030914\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1734/fingolimod_gilenya_final_august_2014_amended_030914_for_website.pdf)
- [302] SMC  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1733/fingolimod\\_gilenya\\_resubmission\\_final\\_august\\_2012\\_amended\\_300812.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1733/fingolimod_gilenya_resubmission_final_august_2012_amended_300812.pdf)
- [303] SMC  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine\\_mavenclad\\_final\\_jan\\_2018\\_amended\\_070218\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf)
- [304] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf>
- [305] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/fingolimod-gilenya2/>
- [306] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-fingolimod-gilenya-3135/>
- [307] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cladribine-mavenclad/>
- [308] HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982821/fr/gilenya-fingolimod](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982821/fr/gilenya-fingolimod)
- [309] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16607\\_MAVENCLAD\\_PICins\\_avis3\\_CT16607.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16607_MAVENCLAD_PICins_avis3_CT16607.pdf)
- [310] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18046\\_MAVENCLAD\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18046.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18046_MAVENCLAD_PIC_INS_AvisDef_CT18046.pdf)  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/mavenclad\\_summary\\_ct18046.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/mavenclad_summary_ct18046.pdf)

- [311] G-BA <https://www.g-ba.de/beschluesse/5578/> <https://www.g-ba.de/beschluesse/1468/> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/15/#beschluesse> <https://www.g-ba.de/beschluesse/2578/> <https://www.g-ba.de/beschluesse/2349/> <https://www.g-ba.de/beschluesse/2129/> <https://www.g-ba.de/beschluesse/1504/>
- [312] G-BA <https://www.g-ba.de/beschluesse/3313/> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3367/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Cladribin-Therapiekosten\\_D-327\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3367/2018-06-21_AM-RL-XII_Cladribin-Therapiekosten_D-327_BAnz.pdf) [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4386/2020-07-16\\_IQWiG-Beauftragung\\_AM.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4386/2020-07-16_IQWiG-Beauftragung_AM.pdf)
- [313] ChPL Gilenya (Fingolimod) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf)
- [314] ChPL Mavenclad (Kladrybina) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pl.pdf)
- [315] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241\\_TYSABRI\\_PIS\\_INS\\_CG\\_AvisDef\\_CT19241.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf)

## 8. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia natalizumabem w ramach uzgodnionego zmodyfikowanego programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” [6].....	15
Tabela 2. Klasyfikacja chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [13].....	18
Tabela 3. Rozpowszechnienie i zapadalność stwardnienie rozsiane w wybranych krajach świata w 2013 roku [34], [80], [101].	23
Tabela 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w 2011 roku z podziałem na województwa [30].....	25
Tabela 5. Liczba pacjentów w wieku ≥18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie według ICD –10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 –2016 (z podziałem na lata i w zależności od płci) [142].....	27
Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby według ICD-10: G35 w latach 2017-2019 [163].....	27
Tabela 7. Kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego [7], [20].....	31
Tabela 8. Zaktualizowane w 2017 roku kryteria McDonalda (2010) rozpoznania stwardnienia rozsianego po wystąpieniu ataku klinicznego [138].....	33
Tabela 9. Częstość występowania objawów w przebiegu stwardnienia rozsianego [39].....	37
Tabela 10. Rozszerzona skala niewydolności [niepełnosprawności] (EDSS) [29].....	38
Tabela 11. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym [7], [17].....	41
Tabela 12. Kliniczne prezentacje stwardnienia rozsianego [49].....	42
Tabela 13. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2017 roku - obciążenia społeczne [156].....	47
Tabela 14. Charakterystyka demograficzna pacjentów biorących udział w ankietowym badaniu [139].....	47
Tabela 15. Całkowite średnie roczne koszty ponoszone w przeliczeniu na pacjenta w zależności od ciężkości stwardnienia rozsianego (w PLN, w 2015 roku) [139].....	49
Tabela 16. Zestawienie wydatków NFZ na leczenie stwardnienia rozsianego w 2008 i 2016 roku [156].....	50
Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (czerwiec 2023).....	58
Tabela 18. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (czerwiec 2023 roku).....	79
Tabela 19. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (czerwiec 2023 roku).....	89
Tabela 20. Interwencje alternatywne wybrane na komparatory dla natalizumabu, w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu RRMS (czerwiec 2023 roku).....	90
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab) [5].....	117
Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya® (fingolimod) [313] oraz Mavenclad® (kladrybina) [314].....	127
Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [43] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [45].....	143
Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (ocan glatirameru) [47] oraz Tecfidera® (fumaran dimetylu) [166].....	151
Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [167] oraz Aubagio® (teryflunomid) [46].....	159
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia® (ozanimod) [270] oraz Ponvory® (ponesimod) [271][46].....	171
Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumamub) [271].....	184

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO TYSABRI® i KOMPparatorów

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri® (natalizumab) [5].

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA23.
<b>Mechanizm działania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych wiążącym się z podjednostką <math>\alpha 4</math> integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną <math>\alpha 4\beta 1</math>, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab blokuje interakcję integryny <math>\alpha 4\beta 7</math> z adresyną - cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1). Zakłócenie tych interakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję <math>\alpha 4</math> z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem. Uważa się, że zmiany w stwardnieniu rozsianym występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonka ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną <math>\alpha 4\beta 1</math> i jej cząsteczkami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu i przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach cząsteczka VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednakże w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do nadmiernej ekspresji VCAM-1 na komórkach śródbłonka i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu stwardnienia rozsianego interakcje pomiędzy <math>\alpha 4\beta 1</math> i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc w ten sposób podtrzymywać kaskadę zapalną w OUN. Zablockowanie interakcji molekularnych pomiędzy <math>\alpha 4\beta 1</math> i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>Na podstawie związków PK/wiązania z integryną <math>\alpha 4\beta 1</math> ustalonych w zaktualizowanym modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym szacuje się, że EC50 natalizumabu wiążącego się z integryną <math>\alpha 4\beta 1</math> wynosi 2,5 mg/l. Nie stwierdzono różnicy w wiązaniu z integryną <math>\alpha 4\beta 1</math> po podawaniu natalizumabu 300 mg co 4 tygodnie podskórną lub dożylnie.</p>
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Tysabri jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (ang. disease modifying therapy, DMT) lub</li> </ul>

<b>Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka do podania podskórnego to 300 mg co 4 tygodnie. Ponieważ każda ampułkostrzykawka zawiera 150 mg natalizumabu, pacjentowi należy podać dwie ampułko-strzykawki. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u pacjentów, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności natalizumabu (w infuzji dożylniej) po 2 latach uzyskano z kontrolowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjentów należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu leczniczego i obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JCV).</p> <p style="text-align: center;"><u>Ponowne podanie</u></p> <p>Nie ustalono skuteczności po ponownym podaniu produktu. Każda zmiana drogi podania produktu leczniczego powinna być dokonywana po 4 tygodniach od podania poprzedniej dawki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Populacje specjalne</u></p> <p style="text-align: center;"><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, gdyż brak danych dotyczących tej populacji.</p> <p style="text-align: center;"><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.</p> <p style="text-align: center;"><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p style="text-align: center;">Wstrzyknięcie podskórne podawane przez fachowy personel medyczny.</p> <p>Należy podać dwie ampułko-strzykawki we wstrzyknięciu (łącznie dawka 300 mg), jedną po drugiej bez większego odstępu czasu między wstrzyknięciami. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać nie później niż 30 minut po pierwszym.</p> <p>Wstrzyknięcia podskórne należy wykonywać w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Nie wstrzykiwać leku w miejsce, gdzie skóra jest podrażniona, bolesna, zaczerwieniona lub występuje siniak, zakażenie czy blizna. Podczas wyjmowania ampułko-strzykawki z miejsca wstrzyknięcia należy puścić tłok i wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Puszczanie tłoka umożliwi osłonięcie igły osłoną zabezpieczającą igłę. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w odległości większej niż 3 cm od miejsca wykonania pierwszego wstrzyknięcia.</p> <p>Pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięć podskórnych oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości.</p> <p>W przypadku pierwszych 6 dawek pacjentów należy obserwować podczas wstrzyknięcia oraz przez 1 godzinę po ich wykonaniu pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym nadwrażliwości. Następnie, niezależnie od drogi podania, 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem.</p> <p>Tysabri 150 mg, roztwór do wstrzyknięć w ampułko-strzykawce, nie jest przeznaczony do podawania we wlewie dożylnym i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.</p>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na natalizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzeniem odporności (obejmującym pacjentów aktualnie leczonych lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością spowodowaną poprzednio stosowaną terapią).                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.</li> </ul> </li> <li>• Potwierdzone aktywne złośliwe procesy nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnomórkowym skóry.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</u></p> <p>Stosowanie tego produktu leczniczego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełności. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani przez cały czas trwania leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy wyjaśnić, na jakie wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe PML powinni zwracać uwagę. Wirus JC powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (ang. granule cell neuronopathy, GCN), którą zgłaszano u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy). Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność przeciwciał anti-JCV,</li> <li>- czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata. Po 2 latach wszystkich pacjentów należy ponownie poinformować o ryzyku wystąpienia PML związanym z leczeniem tym produktem leczniczym.</li> <li>- stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.</li> </ul> <p>Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez przeciwciał anti-JCV. U pacjentów, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV <b>oraz</b> leczenie tym produktem leczniczym ponad 2 lata <b>oraz</b> wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe.</p> <p>U pacjentów leczonych natalizumabem z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anti-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML.</p> <p>U pacjentów z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV wydłużenie odstępu między dawkami produktu natalizumabu (średni odstęp między dawkami około 6 tygodni) koreluje z klinicznie i statystycznie istotnym obniżeniem mniejszym ryzykiem PML w porównaniu z dawkowaniem zatwierdzonym. W przypadku stosowania schematu dawkowania z wydłużonym odstępem między dawkami należy zachować ostrożność, ponieważ skuteczność stosowania takiego schematu dawkowania nie została określona oraz powiązany z nim stosunek korzyści do ryzyka jest obecnie nieznanym. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML jest oparte na danych odnoszących się do podania drogą dożylną. Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności takiego schematu z wydłużonym odstępem między dawkami dla podania drogą podskórną. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na ten temat, patrz: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem Tysabri (Informacje dla lekarza).</p> <p>Pacjenci, u których ryzyko tego leczenia ocenia się jako duże, mogą je kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem. Oszacowanie ryzyka PML w różnych grupach pacjentów przedstawiono w dokumencie: Informacje dla lekarza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV</u></p> <p>Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV pomoże w oszacowaniu ryzyka leczenia tym produktem leczniczym. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U pacjentów z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.</p>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Plazmafereza (wymiana osocza, PLEX) oraz dożylna podanie immunoglobulin (iv. Ig) mogą znacząco wpływać na interpretację wyniku badania surowicy na obecność przeciwciał anti-JCV. Nie należy badać pacjenta na obecność przeciwciał anti-JCV przez 2 tygodnie od plazmaferezy ze względu na usunięcie przeciwciał z surowicy lub przez 6 miesięcy od dożylnego podania immunoglobulin (6 miesięcy = 5 okresów półtrwania immunoglobulin). 27 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badań na obecność przeciwciał, patrz; Informacje dla lekarza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przesiewowe badania MRI w kierunku PML</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym wymagane jest niedawno wykonane (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.</p> <p style="text-align: center;">Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV <b>oraz</b> stosujący leczenie tym produktem leczniczym od ponad 2 lat <b>oraz</b> wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub</li> <li>• pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni tym produktem leczniczym od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.</li> </ul> <p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku <math>\leq 0,9</math> i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym przez dłużej niż 2 lata (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza). Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego, kiedy zastąpiono nim leczenie produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym modyfikującymi przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na to leczenie, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstotnością podobną, jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ten produkt leczniczy).</p> <p>PML należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM stosującego natalizumab, jeśli wystąpią objawy neurologiczne i (lub) nowe zmiany w mózgu, uwidocznione w badaniu MRI. Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>Dalsze rekomendacje dla lekarzy dotyczące zarządzania ryzykiem wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem znaleźć można w dokumencie: Informacje dla lekarza.</p> <p style="text-align: center;"><b>W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML.</b></p> <p>Lekarz powinien ocenić stan pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem wyjściowego MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne, tak jak opisano w Informacjach dla lekarza (patrz: Wskazówki edukacyjne). Po wykluczeniu przez lekarza PML i (lub) JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.</p> <p>Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) następującej po zaprzestaniu leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących na PML. Pacjenci i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.</p> <p style="text-align: center;">Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie tego produktu leczniczego trzeba przerwać na stałe.</p> <p>Po normalizacji czynności układu immunologicznego u pacjentów z upośledzeniem odporności i z PML obserwowano poprawę stanu zdrowia.</p>



### Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

Na podstawie retrospektywnej analizy danych od pacjentów leczonych natalizumabem uzyskanych od czasu jego dopuszczenia do obrotu, nie stwierdzono różnicy pod względem odsetka 2-letniego przeżycia po rozpoznaniu PML między pacjentami, u których zastosowano i u których nie zastosowano PLEX. Więcej informacji na temat leczenia PML zawiera dokument: Informacje dla lekarza

#### PML i IRIS (zespół zapalnej rekonstytucji immunologicznej)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych tym produktem leczniczym po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u pacjentów z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML (więcej informacji, patrz: Informacje dla lekarza).

#### Zakażenia, w tym inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania tego produktu leczniczego występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u pacjentów z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Aktualnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów bez tych współistniejących chorób. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których stosowano ten produkt leczniczy w monoterapii.

To leczenie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących to leczenie odnotowano takie ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki. Jeśli wystąpi opryszczkowe zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie leczenie opryszczkowego zapalenia mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych.

Ostra martwica siatkówki (ang. *acute retinal necrosis*, ARN) to rzadko występujące, piorunujące zakażenie wirusowe siatkówki, wywoływane przez wirusy z grupy herpes (np. wirus ospy wietrznej i półpaśca). ARN obserwowano u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy. ARN może prowadzić do ślepoty. Pacjentów zgłaszających objawy, takie jak zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka, należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN u tych pacjentów należy rozważyć zakończenie leczenia tym produktem leczniczym.

Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u pacjentów leczonych produktem Tysabri. W razie podejrzenia zakażenia 29 oportunistycznego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u pacjenta otrzymującego ten produkt leczniczy rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie tego produktu leczniczego musi zostać przerwane na stałe.

#### Wskazówki edukacyjne

Wszyscy lekarze, którzy zamierzają przepisywać ten produkt leczniczy muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza.

Lekarze muszą przedyskutować z pacjentami korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać pacjentom kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjentów należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni tym produktem leczniczym.

Pacjenci powinni zostać poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerywanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia (patrz punkt: nadwrażliwość).

#### Nadwrażliwość

Podawanie tego produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych w przypadku podania we wlewie dożylnym. Reakcje te występowały zwykle w trakcie podawania lub do 1 godziny po jego zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości było większe podczas początkowych infuzji oraz u pacjentów, którzy zostali poddani powtórnemu leczeniu po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (trzy miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania.

Należy obserwować pacjentów w trakcie wstrzyknięć podskórnych i przez 1 godzinę po ich wykonaniu. Należy zapewnić dostępność środków potrzebnych do leczenia

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
	<p>reakcji nadwrażliwości. Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie natalizumabem musi zostać przerwane na stałe u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości. Dane dotyczące postaci leku podawanej podskórnie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej produktu Tysabri, są ograniczone</p> <p style="text-align: center;"><u>Skojarzone podawanie leków immunosupresyjnych</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie zostały w pełni ustalone. Jednoczesne stosowanie tych leków z tym produktem leczniczym może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i z tego względu jest przeciwwskazane.</p> <p>W badaniach klinicznych fazy III nad stwardnieniem rozsianym z zastosowaniem natalizumabu podawanego w infuzji dożylniej leczenie skojarzone nawrotów krótkimi cyklami stosowania kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń. Można stosować krótkie cykle kortykosteroidów w połączeniu z tym produktem leczniczym.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące</u></p> <p>Pacjenci, u których stosowano w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze, należą do grupy zwiększonego ryzyka PML. Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego po zastąpieniu nim produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby. Nie wiadomo, czy u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym modyfikujących przebieg choroby na ten produkt leczniczy, występuje zwiększone ryzyko PML. Dlatego tych pacjentów należy monitorować częściej (to znaczy z częstością podobną jak w przypadku pacjentów, u których zmieniono immunosupresyjne produkty lecznicze na ten produkt leczniczy). Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą ocenić indywidualnie u każdego pacjenta stan upośledzenia odporności. Zmieniając leczenie z innego produktu leczniczego o działaniu immunosupresyjnym modyfikującego przebieg choroby na ten produkt leczniczy należy wziąć pod uwagę okres półtrwania oraz sposób działania stosowanego dotychczas produktu leczniczego, aby uniknąć addytywnych skutków działania na układ odpornościowy oraz jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi (w tym oznaczenia limfocytów), aby upewnić się, że działanie na układ odpornościowy poprzedniego leczenia (np. cytopenia) ustąpiło.</p> <p>Pacjentów można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia ani limfopenia.</p> <p>W przypadku zmiany leczenia z fumaranu dimetylu, przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.</p> <p>Po zakończeniu leczenia fingolimodem liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w okresie 1 do 2 miesięcy. Przerwa w leczeniu, mająca na celu eliminację leku z organizmu, powinna być na tyle długa, aby przed rozpoczęciem leczenia liczba limfocytów wróciła do normy.</p> <p>Teriflunomid jest wolno eliminowany z osocza. Jeśli nie zastosuje się procedury przyspieszonej eliminacji, klirens osoczowy teriflunomidu wynosi od kilku miesięcy do 2 lat. Zalecane jest zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji, opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego teriflunomidu lub, alternatywnie, przerwy w leczeniu, mającej na celu eliminację leku z organizmu, nie krótszej niż 3,5 miesiąca. Ze względu na potencjalne jednoczesne działanie obu produktów na układ odpornościowy, należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia z teriflunomidu na ten produkt leczniczy.</p> <p>Alemtuzumab wykazuje rozległe i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ rzeczywisty czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym po zakończeniu leczenia alemtuzumabem, chyba że korzyści wynikające z leczenia dla indywidualnego pacjenta jednoznacznie przewyższają ryzyko.</p> <p style="text-align: center;"><u>Immunogenność</u></p> <p>Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane ze wstrzyknięciem mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po co najmniej 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności tego produktu leczniczego i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości. Ponieważ u pacjentów, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu tego produktu leczniczego, a następnie przez dłuższy czas nie</p>

<b>Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)</b>	
	<p>byli nim leczeni, występuje większe ryzyko wytworzenia się przeciwciał przeciwko natalizumabowi i (lub) rozwoju nadwrażliwości po ponownym podaniu dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał. Jeżeli wynik dodatni utrzyma się w teście potwierdzającym po co najmniej 6 tygodniach, pacjent nie powinien otrzymywać dalszego leczenia natalizumabem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Oddziaływania na wątrobę</u></p> <p>Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontanicznie ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy leczenie zostało wznowione. U niektórych pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych w wywiadzie, podczas leczenia zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani pod kątem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się ze swoim lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczka lub wymioty. W razie znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania tego produktu leczniczego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie ilości limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach; wskazane może być zachowanie okresu przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów do leczenia nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (300 mg natalizumabu), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p style="text-align: center;">Natalizumab jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>W randomizowanym otwartym badaniu 60 pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym, którzy otrzymywali ten produkt leczniczy przez 6 miesięcy, nie było znaczącej różnicy w porównaniu do nieleczzonej grupy kontrolnej w zakresie odpowiedzi humoralnej na antygen przypominający (szczepionka tężcowa) i obserwowano jedynie nieznacznie wolniejszą i zmniejszoną odpowiedź humoralną na neoantygen (ang. <i>keyhole limpet haemocyanin</i>). Nie badano żywych szczepionek.</p>
<b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b>	<p style="text-align: center;"><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Jeśli kobieta leczona tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, należy rozważyć przerwanie leczenia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży powinna uwzględniać stan kliniczny pacjentki oraz możliwy nawrót aktywności choroby po odstawieniu tego produktu leczniczego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Dane pochodzące z badań klinicznych, prospektywnego rejestru ciąż, przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz dostępnego piśmiennictwa nie wskazują, aby ekspozycja na ten produkt leczniczy miała wpływ na wynik ciąży. Zamknięty prospektywny rejestr ciąż dotyczący produktu Tysabri obejmował 355 przypadków ciąży z dostępnym wynikiem ciąży. Liczba żywych urodzeń wynosiła 316, z czego w 29 przypadkach zgłoszono zaburzenia rozwojowe. Szesnaście z tych 29 przypadków uznano za ciężkie zaburzenia rozwojowe. Częstość</p>

<b>Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)</b>	
	<p>występowania zaburzeń odpowiada częstości występowania zgłaszanej w innych rejestrach ciąży u kobiet z SM. Nie ma dowodów wskazujących na konkretny wzorzec zaburzeń rozwojowych związanych z tym produktem leczniczym.</p> <p>Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania natalizumabu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki małopłytkowości u niemowląt matek przyjmujących natalizumab w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi u noworodków, których matki leczono natalizumabem w okresie ciąży. Ten lek może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania natalizumabu, należy rozważyć przerwanie stosowania natalizumabu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Natalizumab przenika do mleka ludzkiego. Wpływ natalizumabu na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Podczas leczenia natalizumabem należy przerwać karmienie piersią.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>W jednym badaniu wykazano zmniejszenie płodności samic świnek morskich, którym podawano dawki przekraczające dawki stosowane u ludzi; natalizumab nie wpływał na płodność samców. Przy stosowaniu zalecanej maksymalnej dawki leku mało prawdopodobne jest, aby natalizumab wpływał na płodność u ludzi.</p>
<b>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</b>	<p>Produkt Tysabri wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu natalizumabu mogą wystąpić zawroty głowy.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Zaobserwowany profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa natalizumabu podawanego dożylnie, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku uczestników przyjmujących natalizumab 300 mg co 4 tygodnie podskórnie ogólna częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 4% (3/71), co odpowiada kategorii „często”.</p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1617 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (w infuzji dożylniej) przez maksymalnie 2 lata (placebo: 1135), działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 4,8%). W okresie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% pacjentów leczonych natalizumabem (placebo: 39,6%).</p> <p>W badaniach klinicznych obejmujących 6786 pacjentów leczonych natalizumabem (podawanym w infuzji dożylniej i wstrzyknięciu podskórnym) najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem natalizumabu były: ból głowy (32%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (27%), zmęczenie (23%), zakażenie dróg moczowych (16%), nudności (15%), ból stawów (14%) oraz zawroty głowy (11%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Opis wybranych działań niepożądanych</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Reakcje nadwrażliwości</u></p> <p>Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w ciągu godziny po podskórnych wstrzyknięciach. Liczba pacjentów poddanych analizie w badaniach DELIVER i REFINE była mała</p> <p>W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% pacjentów. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w okresie 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.</p>

### Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

#### Immunogenność

U 10% pacjentów przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących dożylnie natalizumab. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% pacjentów. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% pacjentów. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną ilością reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca. W 32-tygodniowym badaniu DELIVER z udziałem pacjentów z SM, którzy nie przyjmowali wcześniej natalizumabu, przetrwałe przeciwciała przeciwko natalizumabowi rozwinęły się u jednego (4%) z 26 uczestników, którzy przyjmowali natalizumab podskórnie. Przeciwciała wykryto jednorazowo u kolejnych 5 uczestników (19%). W 60-tygodniowym badaniu REFINE z udziałem pacjentów z SM u żadnego z uczestników, którzy zmienili leczenie z dożylnego podawania natalizumabu na podawanie podskórne (136 uczestników), nie stwierdzono wykrywalnego stężenia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) podczas badania.

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami leczenie należy przerwać.

#### Zakażenia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) i zakażenia oportunistyczne

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym częstość zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjenta-rok w grupie pacjentów leczonych natalizumabem (dożylnie) oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był w zasadzie podobny w grupach natalizumabu i placebo. W badaniu klinicznym pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. Większość pacjentów nie przerwała leczenia natalizumabem w trakcie zakażenia i po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie to ustąpiło.

W badaniach klinicznych (podanie dożylnie) zakażenia herpeswirusem (wirus *Varicella zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u pacjentów leczonych natalizumabem niż u pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przyjmujących natalizumab po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki poważnych, groźnych dla życia, a niekiedy śmiertelnych zdarzeń spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca. Okres leczenia natalizumabem przed wystąpieniem choroby wynosił od kilku miesięcy do kilku lat.

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy zgłaszano rzadkie przypadki ARN. Niektóre z nich dotyczyły pacjentów z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS) herpeswirusami (np. zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanym przez herpeswirusy). Ciężkie przypadki ARN, dotyczące jednego lub obu oczu, u niektórych pacjentów spowodowały ślepotę. Leczenie, które zastosowano w tych przypadkach, obejmowało leczenie przeciwwirusowe oraz niekiedy, leczenie operacyjne.

Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. PML zwykle prowadzi do ciężkiej niesprawności lub zgonu. Zgłaszano także przypadki JCV GCN po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML.

#### Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia.

#### Niedokrwistość i niedokrwistość hemolityczna

<b>Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)</b>	
	<p>U pacjentów leczonych natalizumabem w obserwacyjnych badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie przypadki niedokrwistości i niedokrwistości hemolitycznej.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Nowotwory złośliwe</u></i></p> <p>Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy pacjentami przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych</u></i></p> <p>W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z SM, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofiliów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofiliów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym po podaniu dożylnym. Podczas leczenia tym produktem leczniczym wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o 0,1 x 10<sup>6</sup>/l). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki tego produktu leczniczego. Ponadto, zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów &gt;1500/m<sup>3</sup>) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie, liczba eozynofiliów powracała do normy.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Dzieci i młodzież</u></i></p> <p>Występowanie ciężkich działań niepożądanych oceniono u 621 dzieci i młodzieży z SM, włączonych do metaanalizy. Opierając się na tych danych, nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. W metaanalizie odnotowano jeden przypadek opryszczkowego zapalenia opon mózgowych. Nie stwierdzono przypadków PML w metaanalizie, jednak po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki PML u dzieci i młodzieży leczonych natalizumabem.</p> <p style="text-align: center;"><i><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></i></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) zostaną omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania</b>	<p><i><u>Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania</u></i></p> <p>Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.</p> <p>Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p> <p>Ampułko-strzykawki (ang. <i>pre-filled syringes</i>, PFS) można przechowywać w ich oryginalnych opakowaniach przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C). Nie wolno ponownie umieszczać PFS w lodówce. Nie używać zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, do ogrzania PFS.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13</p>

Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	
posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	1171 LP Badhoevedorp Holandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/06/346/002
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

i

Tabela 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya® (fingolimod) [313] oraz Mavenclad® (kladrybina) [314].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA27	Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA40
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	Gilenya 0,5 mg kapsułki twarde Każda kapsułka 0,5 mg zawiera 0,5 mg fingolimodu (w postaci chlorowodorku).  Kapsułka wielkości 16 mm, składająca się z dwóch cylindrycznych części: jasnożółtej nieprzezroczystej części zewnętrznej i białej nieprzezroczystej części wewnętrznej; z nadrukiem czarnym tuszem "FTY0.5 mg" na części zewnętrznej oraz dwiema opaskami wykonanymi żółtym tuszem na wewnętrznej części kapsułki.	Każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu każda tabletkę zawiera 64 mg sorbitolu.  Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.
Mechanizm działania	Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako	Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozynową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.</p>	<p>nukleotyduzy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplekcji dzielących się i niedzielących się limfocytów T i B. Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ogywiają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym. Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. lub</li> <li>- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</li> </ul>	<p>MAVENCLAD jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. <i>multiple sclerosis</i>, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI)</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>U dorosłych, zalecana dawka fingolimodu to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p>U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała:</p>	<p>Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka całkowita to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Jeśli niezbędne ze względów medycznych (np. aby umożliwić odnowę limfocytów) można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>- Dzieci i młodzież o masie ciała <math>\leq 40</math> kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p>- Dzieci i młodzież o masie ciała <math>&gt; 40</math> kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p>Dzieci i młodzież rozpoczynający leczenie od kapsułek 0,25 mg, a następnie osiągający stabilną masę ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg.</p> <p>Po zmianie dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;</li> <li>- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;</li> <li>- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę</p>	<p>okres do 6 miesięcy. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.</p> <p>Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia i kontynuowania leczenia Liczba limfocytów musi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• być prawidłowa przed rozpoczęciem leczenia w roku 1,</li> <li>• wynosić co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem leczenia w roku 2.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać tabletek z kladrybiną.</p> <p>Podział dawki Podział dawki całkowitej w okresie 2 lat podano w ChPL. Dla niektórych zakresów masy ciała liczba tabletek w poszczególnych tygodniach leczenia może być różna. Nie badano doustnego stosowania kladrybiny u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Ten produkt leczniczy jest stosowany doustnie. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. Kapsułki należy zawsze połykać w całości, bez ich otwierania.</p>	<p>MAVENCLAD jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować, popijając wodą i połykając bez rozgryzania. Tabletki można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.</p> <p>Tabletki nie są powlekane, dlatego konieczne jest ich połknięcie natychmiast po wyjęciu z blistra. Nie wolno ich pozostawiać wyjętych z opakowania ani dotykać przez czas dłuższy niż wymagany do przyjęcia dawki. Jeśli tabletki leżały na jakiejś powierzchni, lub jeśli przełamana albo pokruszona tabletki wypadła z blistra, należy koniecznie dokładnie umyć powierzchnię kontaktu z produktem leczniczym. Podczas dotykania tabletek ręce pacjenta muszą być suche, a potem należy je koniecznie dokładnie umyć</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Zespół niedoboru odporności.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (w tym także osoby obecnie przyjmujące leki immunosupresyjne lub pacjenci ze zmniejszeniem odporności w wyniku wcześniejszego leczenia).</li> <li>- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby, gruźlica). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktywne złośliwe choroby nowotworowe.</li> </ul> </li> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh).</li> </ul> <p>- Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar/przebiegiowy atak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- Z- ażeenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> <li>- Aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby) Rozpoczęcie leczenia kladrybiną u pacjentów z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne; <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktywna złośliwa choroba nowotworowa;</li> </ul> </li> <li>- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <math>&lt; 60</math> ml/min);</li> <li>- Cięża i karmienie piersią</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>niedokrwienność, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV wg New York Heart Association (NYHA);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub klasy III;</li> <li>- Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie korzystają z rozrusznika serca;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z wyjściowym odstępem QTc <math>\geq</math> 500 msec;</li> </ul> </li> <li>- Podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji;</li> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> </ul>	
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Bradyarytmia</b></p> <p>Rozpoczęcie leczenia powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego.</p> <p>Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w ciągu 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w kolejnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w ciągu następnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca średnio wraca do wartości wyjściowych w ciągu jednego miesiąca. Jednakże u pojedynczych pacjentów częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca.</p> <p>Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające i przebiegały bezobjawowo; zwykle nie wymagały leczenia i ustępowały w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać przez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.</p> <p>U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cegodziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinym okresie. Zaleca się zachowanie takich samych środków ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki, gdy pacjenci zmieniają leczenie z dawki dobowej 0,25 mg na 0,5 mg. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeśli podczas monitorowania po podaniu pierwszej</p>	<p><b>Obserwacja hematologiczna</b></p> <p>Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związane z zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie. Można oczekiwać wystąpienia addytywnych hematologicznych działań niepożądanych w przypadku podawania kladrybiny przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny.</p> <p>Liczbę limfocytów należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przed rozpoczęciem leczenia w roku 1,</li> <li>• przed rozpoczęciem leczenia w roku 2,</li> <li>• 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości.</li> </ul> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Kladrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby. Mogą się uaktywnić utajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przed rozpoczęciem leczenia w roku 1 i roku 2. Rozpoczęcie stosowania produktu MAVENCLAD należy opóźnić aż do odpowiedniego wyleczenia zakażenia.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>dawki pacjent będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić pacjenta do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszego monitorowania, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya. Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi &lt;45 uderzeń na minutę u pacjentów dorosłych, &lt;55 uderzeń na minutę u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych lub &lt;60 uderzeń na minutę u dzieci w wieku od 10 do mniej niż 12 lat lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, lub jeśli odstęp QTc wynosi <math>\geq 500</math> msec, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując pacjenta do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją pacjenta do następnego dnia). Po wznowieniu leczenia fingolimodem mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia. Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane.</p> <p>U dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u pacjentów z blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii, nawracających omdleń lub zatrzymaniem akcji serca lub u pacjentów z istotnym wydłużeniem QT (QTc&gt;470 msec [dorosłe kobiety], QTc &gt;460 msec [dzieci i młodzież płci żeńskiej] lub &gt;450 msec [dorośli mężczyźni oraz dzieci i młodzież płci męskiej]), niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym.</p> <p>U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko, a przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania pacjenta. Podczas</p>	<p>Opóźnienie rozpoczęcia stosowania kladrybiny należy rozważyć również u pacjentów z ostrym zakażeniem, aż do całkowitego opanowania zakażenia. Szczególną uwagę zaleca się w przypadku pacjentów z brakiem ekspozycji na wirus ospy wietrznej i półpaśca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał. Rozpoczęcie leczenia produktem MAVENCLAD należy odroczyć o 4-6 tygodni, w celu umożliwienia wystąpienia pełnego działania szczepionki.</p> <p>Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów stosujących kladrybinę. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/mm<sup>3</sup>, należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4.</p> <p>Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup> należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpaśca. Jeśli pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwzakażne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu MAVENCLAD aż do całkowitego ustąpienia zakażenia. Wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę drogą pozajelitową w leczeniu białaczki włochatokomórkowej w różnych schematach leczenia zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). Chociaż nie zgłoszono żadnego przypadku PML w przypadku tabletek z kladrybiną, przed rozpoczęciem leczenia tabletkami z kladrybiną należy wykonać początkowe badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zwykle w ciągu 3 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>W badaniach klinicznych, nowotwory złośliwe obserwowano częściej u pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Produkt MAVENCLAD jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z aktywnymi nowotworami złośliwymi. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym kladrybiną należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czynność wątroby</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem MAVENCLAD niezbyt często zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym ciężkie przypadki. Przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD należy zebrać od pacjenta szczegółowy wywiad dotyczący wcześniejszych epizodów uszkodzenia wątroby w przypadku stosowania innych leków lub istniejących zaburzeń czynności wątroby. Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kładrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem pacjenta pod obserwacją do następnego dnia.</p> <p>Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsades de pointes u pacjentów z bradykardią.</p> <p>Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Gilenya u pacjentów przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych pacjentów leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Gilenya. Jeśli leczenie zmniejszające częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya.</p> <p><u>Odstęp QT</u></p> <p>W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI <math>\leq 13,0</math> ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyłań w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia</p>	<p>należy oznaczyć u pacjentów aktywność aminotransferazy, stężenie fosfatazy zasadowej i bilirubiny całkowitej w surowicy. W trakcie leczenia należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny w oparciu o kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne, niewyjaśnione zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby (np. niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu), należy niezwłocznie oznaczyć aktywność aminotransferaz i bilirubiny całkowitej w surowicy. Należy przerwać lub zaprzestać leczenia produktem leczniczym MAVENCLAD, gdzie jest to właściwe.</p> <p><u>Antykoncepcja</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do spółnienia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki. W czasie leczenia kładrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leżeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.</p> <p><u>Transfuzje krwi</u></p> <p>U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest napromienianie komórkowych składników krwi w celu zapobiegnięcia wystąpieniu związanej z przetoczeniem reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. transfusion-related graft-versus-host disease). Zaleca się konsultację z hematologiem.</p> <p><u>Zmiana leczenia na kładrybinę i z kładrybiny</u></p> <p>U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu. W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego należy na wstępie wykonać badanie MRI.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych. Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.</p> <p><u>Działania immunosupresyjne</u></p> <p>Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Główny efekt farmakodynamiczny fingolimodu polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math>, powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u pacjentów z całkowitą liczbą limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math>. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu pacjenta z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie pacjenta do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka</p>	<p>Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych stosowanie kladrybiny nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (<math>&gt;6</math> według skali Childa-Pugha).</p> <p><u>Sorbitol</u></p> <p>Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>związanego z terapią. Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.</p> <p><u>Zakażenie wirusem herpes</u></p> <p>Po zastosowaniu produktu leczniczego Gilenya w dowolnym momencie leczenia występowały poważne, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołane wirusem opryszczki zwykłej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Jeśli wystąpi zapalenie mózgu, zapalenie opon lub zapalenie opon i mózgu należy zakończyć podawanie produktu Gilenya i zastosować leczenie odpowiednie dla danego zakażenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV- ang. varicella zoster virus). U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu.</p> <p><u>Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych</u></p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznanym. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. ból głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).</p> <p><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</u></p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Mimo, iż szacunkowe ryzyko wydaje się wzrastać wraz z narastającą w czasie ekspozycją na lek, dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznanym. Inne przypadki PML wystąpiły u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim przypadku związek z PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u pacjentów leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed wystąpieniem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u pacjentów uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML. U pacjentów leczonych fingolimodem zgłaszano przypadki bezobjawowej PML rozpoznanej na podstawie obrazu MRI i dodatniego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA JCV. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.</p> <p><u>Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego</u></p> <p>Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), w tym występowanie brodawczaka, dysplazji, brodawek i nowotworu złośliwego zależnego od HPV było zgłaszane podczas leczenia fingolimodem w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu należy rozważyć szczepienie przeciwko HPV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące szczepienia. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworu złośliwego, w tym wykonanie rozmazu szyjkowego, zgodnie ze standardami postępowania.</p> <p><u>Obrzęk płamki</u></p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia (patrz punkt 4.8). Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.</p> <p>Pacjenci z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz pacjenci z cukrzycą podlegają zwiększonemu ryzyku obrzęku płamki.</p> <p>Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia u pacjentów z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.</p> <p><u>Uszkodzenie wątroby</u></p> <p>U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zgłaszano także przypadki ostrej niewydolności wątroby wymagające przeszczepienia wątroby oraz klinicznie istotne uszkodzenie wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby obejmujące znacznie zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej występowały już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki i były także zgłaszane po długotrwałym stosowaniu. W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych pacjentów po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem</p>	



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>fingolimodu. W badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności transaminaz odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w ciągu około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. Stosowanie fingolimodu nie było badane u pacjentów z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych pacjentów nie powinien on być stosowany.</p> <p>Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u pacjentów z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby aż do jego ustąpienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny w surowicy należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo do upływu 2 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Gilenya. W przypadku braku objawów klinicznych, jeśli aktywność transaminaz wątrobowych przekracza 3-krotność, ale nie przekracza 5-krotności GGN bez zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy, należy wdrożyć częstsze monitorowanie, w tym oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP), aby wykryć ewentualny dalszy wzrost tych wartości i stwierdzić inną etiologię zaburzeń czynności wątroby. Jeśli aktywność transaminaz wątrobowych wynosi co najmniej 5-krotność GGN lub co najmniej 3-krotność GGN i towarzyszy jej jakiekolwiek zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Gilenya. Należy kontynuować monitorowanie czynności wątroby. Jeśli stężenia w surowicy powrócą do wartości prawidłowych (w tym w sytuacji odkrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby), leczenie produktem Gilenya można wznowić po dokonaniu uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta.</p> <p>W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny i przerwać leczenie, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby. Leczenia nie należy wznowiać o ile nie ustalono innej możliwej etiologii przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wpływ na ciśnienie krwi</u></p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.</p> <p>W badaniach klinicznych z SM u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% pacjentów stosujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,3% pacjentów przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Działania na układ oddechowy</u></p> <p>Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego.</p> <p>Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi</u></p> <p>Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym Gilenya. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya należy uwzględnić jego okres półtrwania w fazie eliminacji i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko</p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Gilenya może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru. U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia. Z uwagi na długi okres półtrwania w fazie eliminacji natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teriflunomid jest również wolno usuwany z osocza. Jeśli nie stosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teriflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teriflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny pacjenta podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teriflunomidu na leczenie produktem leczniczym Gilenya. Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Gilenya po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego pacjenta.</p> <p>Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.</p> <p>Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi CYP450 Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi CYP450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca.</p> <p>Nowotwory złośliwe Nowotwory złośliwe skóry</p> <p>U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowania raka podstawnokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, pacjenta należy skierować do lekarza dermatologa.</p> <p>Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, pacjentów leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło</p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.</p> <p style="text-align: center;"><u>Chłoniaki</u></p> <p>W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chłoniaka. Zgłaszane przypadki miały niejednorodny charakter, w większości były to chłoniaki nieziarnicze, w tym chłoniak z komórek B i chłoniak z komórek T. Odnotowano przypadki skórno chłoniaka z komórek T (ziarniniak grzybiasty). Obserwowano także śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr (EBV). U pacjentów z podejrzeniem chłoniaka należy zakończyć leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Ze względu na ryzyko dla płodu fingolimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia, kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmiany guzopodobne</u></p> <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć występowanie zmian guzopodobnych. Lekarz powinien w każdym przypadku rozważyć przerwanie leczenia, uwzględniając indywidualne korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) po zakończeniu leczenia fingolimodem Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Efekt ten był na ogół obserwowany w ciągu 12 tygodni po przerwaniu leczenia fingolimodem, ale zgłaszano go także w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia fingolimodem. Z tego względu wskazana jest ostrożność podczas przerywania leczenia fingolimodem. Jeśli zakończenie leczenia fingolimodem uznaje się za konieczne, należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego, a pacjentów należy monitorować pod kątem istotnych objawów podmiotowych i przedmiotowych i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. U większości pacjentów</p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	<p>liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia, chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia. W razie konieczności przerwania leczenia produktem Gilenya, należy w tym czasie monitorować stan pacjentów pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.</p> <p><u>Wpływ na wyniki badań serologicznych</u></p> <p>Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży. W szczególności należy wziąć pod uwagę następujące kwestie przepisując produkt leczniczy Gilenya dzieciom i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Należy zachować środki ostrożności po podaniu pierwszej dawki. Takie same środki ostrożności, jak po podaniu pierwszej dawki są zalecane, gdy pacjenci zmieniają dawkę dobową z 0,25 mg na 0,5 mg.</li> <li>- W kontrolowanym badaniu D2311 z udziałem dzieci i młodzieży przypadki napadów drgawkowych, lęku, obniżonego nastroju i depresji były zgłaszane z większą częstością u pacjentów leczonych fingolimodem w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem beta-1a. Należy zachować ostrożność w tej podgrupie pacjentów;</li> <li>- U dzieci i młodzieży leczonych produktem Gilenya notowano pojedyncze, łagodne wzrosty stężenia bilirubiny.</li> </ul> <p>- Zaleca się, by u dzieci i młodzieży ukończono wszystkie szczepienia zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya.</p> <p>- Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku 10-12 lat, o masie ciała poniżej 40 kg lub w stadium &lt; 2 w skali Tannera. Konieczne jest</p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	zachowanie ostrożności w tych podgrupach pacjentów ze względu na bardzo ograniczoną wiedzę dostępną z badania klinicznego. - Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży nie są dostępne	
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/11/677/001-006 EU/1/11/677/010	EU/1/17/1212/001 EU/1/17/1212/002 EU/1/17/1212/003 EU/1/17/1212/004 EU/1/17/1212/005 EU/1/17/1212/006
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 listopada 2020	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r.
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do</li> </ul>	Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fingolimod (Gilenya®) [313]	Kladrybina (Mavenclad®) [314]
	minimalizacji ryzyka.	minimalizacji ryzyka.

**Tabela 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a) [43] oraz Betaferon® (interferon beta-1b) [45].**

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: interferony Kod ATC: L03 AB07	Grupa farmakoterapeutyczna: cytokiny, Interferony Kod ATC: L03 AB 08
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Roztwór do wstrzykiwań, klarowny i bezbarwny roztwór. Każda ampułko-strzykawka (lub wstrzykiwacz półautomatyczny wypełniony do jednorotnego użytku) o pojemności 0,5 ml zawiera 30 mikrogramów (6 milionów j.m.) interferonu beta-1a. Stężenie wynosi 30 mikrogramów na 0,5 ml. 30 mikrogramów produktu AVONEX® zawiera 6 milionów j.m. (jednostek międzynarodowych) aktywności przeciwwirusowej według Międzynarodowego Standardu dla Interferonu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Nie jest znana aktywność według innych standardów.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Sterylny proszek barwy białej lub zbliżonej do białej.  Rekombinowany interferon beta-1b* 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) w 1 ml przygotowanego roztworu. Betaferon® zawiera 300 mikrogramów (9,6 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b w 1 fiolece.  * wytwarzany techniką inżynierii genetycznej przez szczep Escherichia coli.
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt AVONEX® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Zmierzone stężenia niektórych z tych czynników w surowicy i komórkowych frakcjach krwi pobranej od pacjentów leczonych produktem AVONEX®, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu AVONEX® w SM odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM nie została do końca ustalona.	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale nie jednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach in vivo u ludzi. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi. Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon® na

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		układ sercowonaczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt AVONEX® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SM) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX® spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów.</li> <li>pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p>Produkt AVONEX® należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM.</p>	<p>Betaferon® jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;</li> <li>pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;</li> <li>pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli:</u> W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.</p> <p>Dostosowywanie dawki: Aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, leczenie zaczynamy od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 mikrogramów na tydzień) w czwartym tygodniu. Innym sposobem dostosowywania dawki jest rozpoczęcie leczenia produktem AVONEX® od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej raz w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 mikrogramów, podawaną raz w tygodniu. Zestaw do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP jest przeznaczony do użycia wyłącznie z ampułkostrzykawką. Za pomocą tego zestawu dawkę można zwiększać o ¼ lub ½ pełnej dawki. Każdy zestaw AVOSTARTCLIP może być użyty jeden raz, a następnie powinien zostać zutyliзовany wraz z pozostałym w strzykawkę produktem AVONEX®. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne związane ze</p>	<p>Leczenie produktem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymującej produkt Betaferon® w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. W celu stopniowego ustalenia dawki w okresie rozpoczęcia leczenia dostępny jest zestaw czterech potrójnych opakowań. Zestaw taki wystarczy pacjentowi na 12 pierwszych iniekcji. Potrójne opakowania oznaczone są różnymi kolorami.</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]															
	<p>stosowaniem produktu AVONEX®. Te objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AVONEX® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX® u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych. Osoby w podeszłym wieku: Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów w 65. roku życia i powyżej, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna, niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.</p>	<p><b>Schemat zwiększania dawki*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1., 3., 5.</td> <td>62,5 mikrogramów</td> <td>0,25 ml</td> </tr> <tr> <td>7., 9., 11.</td> <td>125 mikrogramów</td> <td>0,5 ml</td> </tr> <tr> <td>13., 15., 17.</td> <td>187,5 mikrogramów</td> <td>0,75 ml</td> </tr> <tr> <td>19., 21., 23. i następne</td> <td>250 mikrogramów</td> <td>1,0 ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować, jeśli wystąpi jakiegokolwiek istotne działanie niepożądane.</p> <p>Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem Betaferon® dla całego okresu. W grupie pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane progresja do jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego była znamienne opóźniona w okresie 5 lat. Nie zaleca się leczenia pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub mimo stosowania produktu Betaferon, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem Betaferon®.</p>	Dzień leczenia	Dawka	Objętość	1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml	7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml	13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml	19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml
Dzień leczenia	Dawka	Objętość															
1., 3., 5.	62,5 mikrogramów	0,25 ml															
7., 9., 11.	125 mikrogramów	0,5 ml															
13., 15., 17.	187,5 mikrogramów	0,75 ml															
19., 21., 23. i następne	250 mikrogramów	1,0 ml															
<b>Sposób podawania</b>	<p>Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego SM.</p>	<p>Do wstrzyknięcia podskórnego. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem znajduje się w ChPL.</p>															
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Leczenie pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.</p>	<p>- Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>															

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
	Leczenie pacjentów z istniejącą ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi	– Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi. – Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Produkt AVONEX® należy podawać z dużą ostrożnością pacjentom z występującymi w przeszłości lub obecnie zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze występują ze zwiększoną częstością w populacji ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi objawów depresji i (lub) myśli samobójczych.</p> <p>Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem AVONEX®. Produkt AVONEX® należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z napadami drgawkowymi w przeszłości, pacjentom, którym podaje się leki przeciwpadaczkowe zwłaszcza jeśli, padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć przeprowadzanie częstych kontroli lekarskich podając produkt AVONEX® pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>, TMA): podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne) występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> Podawanie cytokin pacjentom z istniejącą wcześniej gammopatią monoklonalną związane było z rozwojem zespołu przeciekania włósniczkowego z objawami wstrząsopodobnymi i zgonem.</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> W czasie stosowania produktu Betaferon® rzadko obserwowano zapalenie trzustki, często związane ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów we krwi.</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u> Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały lub występują obecnie zaburzenia depresyjne, szczególnie u tych, u których występowały wcześniej myśli samobójcze. Wiadomo o częstszym występowaniu depresji i myśli samobójczych w grupie osób cierpiących na stwardnienie rozsiane i w powiązaniu ze stosowaniem interferonu. Pacjenci, którzy będą leczeni produktem Betaferon® powinni zostać pouczeni, by natychmiast powiadomić lekarza przepisującego produkt o wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjenci wykazujący zaburzenia depresyjne powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia produktem Betaferon i właściwie leczeni. Należy rozważyć konieczność odstawienia leku. Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały drgawki oraz u tych, którzy leczeni są lekami przeciwpadaczkowymi, szczególnie w padaczkę odpornej na leczenie. Produkt zawiera albuminę ludzką, co stwarza potencjalne ryzyko przeniesienia chorób wirusowych. Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).</p> <p><u>Badania laboratoryjne</u> Zaleca się regularnie przeprowadzać testy czynności tarczycy u pacjentów z przebytymi zaburzeniami czynności tarczycy lub z aktualnych wskazań klinicznych. Oprócz badań laboratoryjnych wymaganych standardowo do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® i regularnie w czasie trwania leczenia, a następnie okresowo po ustąpieniu objawów klinicznych, zaleca się wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem krwinek białych i liczbą płytek oraz badań chemicznych krwi, obejmujących testy czynnościowe wątroby (np. AspAT, AlAT i γ-GT). Pacjenci z niedokrwistością, trombocytopenią, leukopenią</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
	<p>badan poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu AVONEX®.</p> <p><u>Zespół nerczycowy:</u> podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (ang. <i>collapsing FSGS</i>), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomoc czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem AVONEX®.</p> <p>Podczas leczenia interferonem beta, w badaniach po wprowadzeniu leku na rynek, opisywano uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. W niektórych przypadkach reakcje te występowały w obecności innych produktów leczniczych uszkadzających wątrobę. Nie określono addytywnego działania podczas jednoczesnego stosowania kilku produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych (np. alkoholu). Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę. Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia produktem AVONEX®.</p> <p>Objawy grypopodobne związane z leczeniem produktem AVONEX® mogą pogorszyć stan zdrowia pacjentów z chorobami serca.</p> <p>Z leczeniem interferonem są związane nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych. Podczas leczenia produktem AVONEX® oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze SM, zalecane jest również wykonanie pełnego obrazu białokrwinkowego krwi obwodowej, liczby płytek i badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać wzmożonej kontroli pełnej krwi obwodowej z różnicowym rozpoznaniem płytek krwi. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi AVONEX®. U niektórych pacjentów przeciwciała te (przeciwciała neutralizujące) zmniejszają</p>	<p>(izolowaną lub w różnych skojarzeniach) mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek. Pacjenci z neutropenią powinni być dokładnie obserwowani w związku z możliwością wystąpienia gorączki i rozwoju zakażenia. Obserwowano trombocytopenię ze znacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi.</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, w większości przypadków łagodne i przejściowe, obserwowano często w trakcie badań klinicznych, u pacjentów leczonych produktem Betaferon®. Tak jak w przypadku innych beta interferonów, u pacjentów leczonych produktem Betaferon® rzadko donoszono o ciężkim uszkodzeniu wątroby, włączając w to przypadki niewydolności wątroby. Najpoważniejsze zdarzenia często występowały u pacjentów narażonych na działanie innych leków lub substancji, o których wiadomo, że związane są z hepatotoksycznością lub w obecności współistniejących chorób (np. nowotwory złośliwe z przerzutami, ciężkie zakażenie i posocznica, nadużywanie alkoholu). Należy monitorować pacjentów pod względem objawów uszkodzenia wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, leczenie należy ściśle kontrolować. Należy rozważyć odstawienie produktu Betaferon® w przypadku znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz lub, gdy zwiększona aktywność aminotransferaz jest związana z klinicznymi objawami takimi jak żółtaczka. Gdy brak klinicznych objawów uszkodzenia wątroby i po normalizacji aktywności enzymów wątrobowych można rozpatrzyć ponowne rozpoczęcie leczenia, przy stałej obserwacji czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u> Podczas podawania interferonu beta pacjentom z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie pacjentów.</p> <p><u>Zespół nerczycowy</u> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (ang. <i>collapsing FSGS</i>), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomoc czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Betaferon®.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
	<p>in vitro aktywność interferonu beta-1a. Przeciwciała neutralizujące są związane ze zmniejszeniem in vivo biologicznego działania produktu AVONEX® i mogą być związane z obniżeniem skuteczności klinicznej. Ocenia się, że częstość wytwarzania przeciwciał neutralizujących osiąga stały poziom po 12 miesiącach leczenia. Dane zebrane u pacjentów leczonych produktem AVONEX® do trzech lat, wskazują, że u około 5% do 8% pacjentów zostają wytworzone przeciwciała neutralizujące. Stosowanie różnych metod oznaczania w surowicy przeciwciał neutralizujących interferony ogranicza możliwość porównania antygenowości różnych produktów.</p>	<p><u>Zaburzenia serca</u> Betaferon® należy stosować ostrożnie u pacjentów, w których wystąpiły wcześniej zaburzenia serca. Pacjenci z istniejącą wcześniej poważną chorobą serca, taką jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub zaburzenia rytmu serca powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia produktem Betaferon®. Chociaż bezpośrednie działania toksyczne produktu Betaferon na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o pogorszeniu choroby serca związanym z rozpoczęciem leczenia produktem Betaferon® u pacjentów z wcześniejszą poważną chorobą serca. Opisywano rzadkie przypadki wystąpienia kardiomiopatii. Jeżeli między wystąpieniem kardiomiopatii a stosowaniem produktu Betaferon® zostanie ustalony związek przyczynowy, należy przerwać leczenie.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>thrombotic microangiopathy</i> - TMA) i niedokrwistość hemolityczna (ang. <i>haemolytic anaemia</i> - HA) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> - TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (ang. <i>hemolytic-uremic syndrome</i> - HUS). Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. Ponadto, podczas stosowania produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki niedokrwistości hemolitycznej (HA) niezwiązanej z mikroangiopatią zakrzepową, w tym immunologiczną HA. Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i śmiertelne. Przypadki TMA i (lub) HA notowano w różnych punktach czasowych podczas leczenia i mogą one wystąpić od kilku tygodni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta. W razie rozpoznania TMA i (lub) HA i kiedy podejrzewa się związek z produktem Betaferon®, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w przypadku TMA rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Betaferon®.</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> Może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje takie jak skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka). Jeżeli reakcje te są ciężkie, należy przerwać</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		<p>stosowanie produktu Betaferon® i podjąc odpowiednie leczenie. W miejscu wstrzykiwania leku, u pacjentów, u których stosuje się Betaferon®, obserwowano martwicę. Martwica może być rozległa i może dotyczyć zarówno powięzi mięśniowej, jak i tkanki tłuszczowej, a w rezultacie może doprowadzić do powstania blizny. W niektórych przypadkach konieczne jest chirurgiczne opracowanie rany lub, rzadziej, przeszczep skóry, a proces gojenia może trwać do 6 miesięcy. W przypadku wystąpienia u pacjenta przerwania ciągłości skóry, które może być związane z obrzękiem lub drenażem płynu z miejsca wstrzyknięcia leku, należy pouczyć pacjenta, aby skontaktował się ze swoim lekarzem przed kontynuowaniem wstrzykiwania produktu Betaferon®. Jeżeli powstaną zmiany wieloogniskowe, Betaferon® należy odstawić do momentu całkowitego wyleczenia zmian skórnych. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie produktem Betaferon®, jeżeli martwica nie jest rozległa, gdyż u niektórych pacjentów występowało wygojenie martwicy w miejscu wstrzyknięcia podczas leczenia produktem Betaferon®. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, należy poinstruować pacjenta, że powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stosować zasady aseptyki podczas wstrzykiwania leku,</li> <li>– zmieniać miejsca wstrzyknięć każdej dawki produktu.</li> </ul> <p>Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu osiowym pacjentów z pojedynczym zdarzeniem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane automatyczny wstrzykiwacz był stosowany przez większość pacjentów. Reakcje i martwica w miejscu podania występowały w tym badaniu rzadziej niż w innych badaniach osiowych. Należy okresowo kontrolować prawidłowość wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez pacjenta, zwłaszcza jeśli występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p><u>Immunogenność</u> Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku tego produktu istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych co 3 miesiące pobierano próbki surowicy w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko produktowi Betaferon. W różnych kontrolowanych badaniach klinicznych w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego i wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy krwi w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną (co stwierdzono na podstawie ujemnych wyników 2 kolejnych testów) w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby. Niektóre analizy sugerują, że tego rodzaju efekt</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
		<p>może być większy u pacjentów z większym mianem przeciwciał. W badaniu obejmującym pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym stwardnienie rozsiane aktywność neutralizacyjną mierzoną co 6 miesięcy stwierdzono co najmniej raz u 32% (89) pacjentów, u których wdrożono natychmiastowe leczenie produktem Betaferon; w tej grupie u 60% (53) z nich aktywność neutralizacyjna ustąpiła, jak wskazuje ostatnia dostępna ocena z okresu 5 lat. W tym okresie rozwój aktywności neutralizacyjnej związany był ze znacznym wzmocnieniem obrazu w nowopowstałych ogniskach i zwiększeniem objętości zmian na obrazach T2-zależnych uzyskanych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym. Jakkolwiek zjawisko to nie jest związane ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej (określonej czasem do wystąpienia jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego [ang. <i>clinically definite multiple sclerosis</i>-CDMS], czasem do potwierdzonej progresji wg skali EDSS i częstością występowania nawrotów). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych związanych z rozwojem aktywności neutralizacyjnej. W badaniach w warunkach in vitro wykazano, że Betaferon reaguje w reakcji krzyżowej z naturalnym interferonem beta. Badań tych nie prowadzono w warunkach in vivo i ich znaczenie kliniczne nie jest potwierdzone. Istnieją rzadkie i nieprzekonujące dane dotyczące pacjentów, u których rozwinęła się aktywność neutralizacyjna i którzy zakończyli leczenie produktem Betaferon®. Decyzję o kontynuacji lub o przerwaniu leczenia należy podejmować raczej w oparciu o wszystkie przejawy choroby pacjenta niż tylko na podstawie aktywności neutralizacyjnej.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, czyli zasadniczo nie zawiera sodu.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Biogen Netherlands B.V. P rins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010 EU/1/95/003/011 EU/1/95/003/012
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Interferon beta-1a (Avonex®) [43]	Interferon beta 1-b (Betaferon®) [45]
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 1997 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2007	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Nie dotyczy.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Tabela 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) [47] oraz Tecfidera® (fumaran dimetylu) [166].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące Kod ATC: L03AX13	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące Kod ATC: L04AX07
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Roztwór do wstrzykiwań. Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń. Roztwór do wstrzykiwań o pH 5,5 – 7,0 i osmolarności około 265 mOsmol/L.  1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 mg octanu glatirameru*, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady na ampułko-strzykawkę.	Kapsułka dojelitowa, twarda <u>Tecfidera® 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde</u> Zielono-białe kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 120 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
	<p>* Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zawierającą cztery naturalnie występujące aminokwasy: kwas L-glutaminowy, L-alaninę, L-tyrozynę i L-lizynę w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 - 9000 daltonów. Ze względu na jego złożoność kompozycyjną nie można w pełni scharakteryzować żadnego specyficznego polipeptydu, w tym pod względem sekwencji aminokwasów, jakkolwiek końcowy skład octanu glatirameru nie jest całkowicie przypadkowy.</p>	<p><b>Tecfidera® 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde</b> Zielone kapsułki dojelitowe twarde, rozmiar 0, z nadrukiem „BG-12 240 mg” zawierające mikrotabletki. Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (dimethylis fumaras).</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Mechanizm dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsiałym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana.</p>	<p>Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsiałym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ ang. (<i>erythroid derived 2</i>) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Copaxone® jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing forms of multiple sclerosis</i>) (ważne informacje na temat grupy pacjentów, dla której skuteczność została potwierdzona przedstawiono w ChPL). Produkt Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ważne informacje dotyczące populacji, dla której skuteczność produktu leczniczego przedstawiono w ChPL)</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem Copaxone® powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułko-strzykawka), podawanych we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę. Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera® należy przyjmować z posiłkiem. U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
	<p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących stosowania produktu Copaxone® u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności octanu glatirameru u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat przyjmującej codziennie lek Copaxone® 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone® u dzieci w wieku poniżej 12 lat koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone® nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p>	<p>układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego Tecfidera z posiłkiem może poprawić tolerancję leku.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera® stosowano u zbyt ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorosli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecfidera® u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono ChPL, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 10 lat produkt leczniczy Tecfidera® nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Copaxone® jest podawany podskórnie. Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia lub bólu należy wybierać za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia. Miejskami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda. Jeśli pacjent chciałby wykonać wstrzyknięcie za pomocą wstrzykiwacza, może zastosować urządzenie CSYNC. Urządzenie CSYNC jest automatycznym wstrzykiwaczem zatwierdzonym do stosowania z ampułko-strzykawkami Copaxone® i nie został przetestowany z innymi ampułko-strzykawkami. Wstrzykiwacz CSYNC powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami podanymi przez producenta urządzenia.</p>	<p>Podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Produkt Copaxone® jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną (octan glatirameru) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> </ul>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Podejrzanie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Produkt Copaxone® należy podawać jedynie podskórnie. Produktu Copaxone® nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone® u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem Copaxone® i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zdecyduje o tym lekarz. Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej zachować ostrożność podczas podawania produktu Copaxone® pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia. W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Copaxone®.</p> <p>W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwale codzienne wstrzyknięcia produktu Copaxone®, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo. Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu Copaxone®.</p> <p>Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu Copaxone. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u zwierząt lub u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć. Po wprowadzeniu produktu Copaxone® do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (w tym zapalenie wątroby z żółtaczką, niewydolność wątroby oraz pojedyncze przypadki przeszczepu wątroby). Uszkodzenie wątroby występowało od kilku dni do kilku lat po rozpoczęciu leczenia produktem Copaxone®. Zgłaszane w tych przypadkach czynniki towarzyszące obejmowały nadmierne spożycie alkoholu, istniejące lub przebyte uszkodzenie wątroby oraz stosowanie innego potencjalnie hepatotoksycznego leczenia. W przypadku istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania Copaxone®.</p>	<p><u>Badania krwi/analizy laboratoryjne</u> W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (<math>\geq 3</math>-krotnie przekroczone górna granica normy - GGN) i bilirubiny całkowitej (<math>\geq 2</math>-krotnie przekroczone GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić bezpośrednio, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AIAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów leczonych produktem Tecfidera® może wystąpić limfopenia. Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tecfidera® musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia produktem Tecfidera dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów lek należy stosować ostrożnie. Leczenia produktem leczniczym Tecfidera® nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>).</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią, (liczba limfocytów <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tecfidera ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML.</li> <li>• U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> oraz <math>&lt; 0,8 \times 10^9/l</math> które utrzymuje się przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem produktem Tecfidera.</li> <li>• U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
		<p>regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej).</p> <p>Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości. Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, należy zdecydować, czy kontynuować lub ponownie wdrożyć przerwane leczenie produktem Tecfidera, czy też nie, na podstawie oceny klinicznej.</p> <p><b>Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</b> Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecfidera® powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) U pacjentów leczonych produktem Tecfidera zgłaszano przypadki PML. PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Tecfidera. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią. Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas trwania terapii produktem leczniczym Tecfidera®; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana,</li> <li>- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej oraz</li> <li>- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne.</li> </ul> <p>Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie produktu Tecfidera® oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
		<p>wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezborność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy. PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anti-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV. Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania produktu leczniczego Tecfidera®. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Tecfidera® w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie produktem Tecfidera®. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Przypadki PML zdarzały się u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią. Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania produktu leczniczego Tecfidera® wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu. Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt Tecfidera®, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem produktem Tecfidera® oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
		<p><u>Ciężka czynna choroba układu pokarmowego</u> Produktu leczniczego Tecfidera® nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.</p> <p><u>Nagłe zaczerwienienie skóry</u> Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych produktem Tecfidera®. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry.</p> <p><u>Reakcje anafilaktyczne</u> Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu produktu Tecfidera. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie produktu Tecfidera® i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia.</p> <p><u>Zakażenia</u> W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych produktem Tecfidera i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne produktu Tecfidera®, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia produktem Tecfidera®, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym produkt Tecfidera® należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Tecfidera® u pacjentów z ciężkimi</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
		<p>zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi. Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów <math>&lt; 0,8 \times 10^9</math> /l lub <math>&lt; 0,5 \times 10^9</math> /l. Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML.</p> <p><u>Zakażenia półpaścem</u> Stosowanie produktu Tecfidera® wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów przyjmujących produkt Tecfidera® należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Tecfidera® do czasu ustąpienia zakażenia. Rozpoczęcie leczenia Leczenie produktem Tecfidera® należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych.</p> <p><u>Zespół Fanconiego</u> Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmiażdżeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Teva GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm Niemcy	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Octan glatirameru (Copaxone®) [47]	Fumaran dimetylu (Tecfidera®) [166]
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	12562	EU/1/13/837/001 EU/1/13/837/002 EU/1/13/837/003
<b>Procedura rejestracyjna</b>	NAR (narodowa)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.05.2010 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 stycznia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [167] oraz Aubagio® (teryflunomid) [46].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony Kod ATC: L03AB13	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA31

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Roztwór do wstrzykiwań. Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.  Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy® 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania podskórnego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy® 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (do podawania domięśniowego) Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy® 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy 94® mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Plegridy 125® mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (do podawania podskórnego) Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.  Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.  *Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie	Tabletki powlekane (tabletki). Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.  Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 72 mg laktozy jednowodnej oraz 0,3 mg sodu.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	sprzężonym z metoksylopolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegyloowanych ani niepegyloowanych z tej samej grupy terapeutycznej.	
<b>Mechanizm działania</b>	Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których peginterferon beta-1a może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie up-regulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „down -regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania peginterferonu beta-1a w stwardnieniu rozsianym (SM) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tylko częściowo poznana	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> , DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt Plegridy® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	Produkt leczniczy AUBAGIO® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> ) o przebiegu rzutowo-ustępującym. (ważne informacje dotyczące populacji, dla której została określona skuteczność leku przestawiono w ChPL).
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.  Produkt Plegridy® można podawać podskórną za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub ampułko-strzykawki albo domięśniowo przy użyciu ampułko-strzykawki. Wykazano, że podawany podskórną peginterferon beta-1a jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla peginterferon beta-1a wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności peginterferon beta-1a stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami). <b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co 2 tygodnie (14 dni).  <u>Rozpoczęcie leczenia</u> Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia podskórnego lub domięśniowego od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie	Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego. <b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę.  Szczególne grupy pacjentów <u>Osoby w podeszłym wieku</u> W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy AUBAGIO® powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.  <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																																	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]																																
	<p>dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).</p> <p><u>Droga podskórna</u> Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy)</p> <p><b>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi podskórnej</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość (w mikrogramach)</th> <th>Kolor etykiety na ampułko-strzykawce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>pomarańczowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>niebieski</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>niebieski</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p> <p><u>Droga domięśniowa</u> Zestaw do podania dawki zawiera pełną dawkę 125 mikrogramów w jednej ampułko-strzykawce. Zaciski do dostosowywania dawki produktu Plegridy® są przeznaczone do stosowania z ampułkostrzykawkami i służą do ograniczania podawanej dawki do 63 mikrogramów (pierwsza dawka wynosząca 1/2 pełnej dawki, żółty zacisk) oraz 94 mikrogramów (druga dawka wynosząca 3/4 pełnej dawki, fioletowy zacisk) odpowiednio w dniu 0 i w dniu 14. Każdy zacisk do dostosowywania dawki produktu Plegridy® należy użyć raz, a następnie wyrzucić wraz z resztą produktu leczniczego. Od dnia 28. leczenia pacjenci powinni stosować pełną dawkę (bez używania zacisku) wynoszącą 125 mikrogramów (podawanie dawki co 14 dni).</p> <p><b>Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia w przypadku drogi domięśniowej</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka</th> <th>Czas podania dawki*</th> <th>Ilość (w mikrogramach)</th> <th>Zacisk do stosowania dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dawka 1.</td> <td>Dzień 0</td> <td>63</td> <td>Żółty</td> </tr> <tr> <td>Dawka 2.</td> <td>Dzień 14.</td> <td>94</td> <td>Fioletowy</td> </tr> <tr> <td>Dawka 3.</td> <td>Dzień 28.</td> <td>125 (pełna dawka)</td> <td>Zaciski nie są wymagane</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Co 2 tygodnie (14 dni)</p>	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce	Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy	Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	niebieski	Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki	Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty	Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy	Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane	<p>wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dane nie są dostępne.</p>
Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce																															
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy																															
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski																															
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	niebieski																															
Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Zacisk do stosowania dawki																															
Dawka 1.	Dzień 0	63	Żółty																															
Dawka 2.	Dzień 14.	94	Fioletowy																															
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	Zaciski nie są wymagane																															

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p>Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem. Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową ani odwrotnie. Ponieważ wykazano biorównoważność tych dwóch dróg podania, nie przewiduje się potrzeby dostosowywania dawki w przypadku zmiany drogi podania z podskórnej na domięśniową lub odwrotnie.</p> <p>W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.</li> <li>- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek peginterferonu beta-1a w odstępie krótszym niż 7 dni.</li> </ul> <p><b>Populacje specjalne</b></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u> Bezpieczeństwo i skuteczność peginterferonu beta-1a u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano stosowania peginterferonu beta-1a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.</p>	
<b>Sposób podawania</b>	<p>Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzyknięć domięśniowych przy użyciu ampułko-strzykawek, odpowiednio do drogi podawania. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych co dwa tygodnie. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się</p>	<p>Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy AUBAGIO® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p>w brzuch, ramię lub udo. Wstrzyknięcia domięśniowe zwykle wykonuje się w udo. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do podawania podskórnego ma dołączoną igłę. Ampułko-strzykawka z produktem Plegridy® do stosowania domięśniowego jest dostarczana w postaci ampułko-strzykawki z oddzielną igłą do podawania domięśniowego. Ampułko-strzykawki do podawania domięśniowego i podskórnego oraz wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione do podawania podskórnego przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.</p> <p><u>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</u> Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (do 25°C) przez około 30 minut. Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu leczniczego. Nie należy używać ampułko-strzykawki z produktem Plegridy®, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny. Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy®, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy® nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kobiety karmiące piersią.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).</li> <li>- Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia.</li> </ul> </li> <li>- Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.</li> <li>- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Uszkodzenie wątroby</b> Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia peginterferonem beta-1a występowało zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.</p> <p><b>Depresja</b> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych. Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia peginterferonem beta-1a.</p> <p><b>Reakcje nadwrażliwości</b> Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym peginterferonem beta-1a. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać leczenie peginterferonem beta-1a i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznawiać leczenia peginterferonem beta-1a.</p> <p><b>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</b> Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego peginterferonem beta-1a w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu peginterferonu-beta-1a. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian.</p>	<p><b>Monitorowanie</b></p> <p><b>Przed rozpoczęciem leczenia</b></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciśnienie tętnicze krwi;</li> <li>aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT);</li> <li>morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi.</li> </ul> <p><b>Podczas leczenia</b></p> <p>Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciśnienie tętnicze krwi - sprawdzać okresowo,</li> <li>aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AIAT/SGPT) o aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać każdorazowo co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie każdorazowo co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość AIAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.</li> <li>morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia.</li> </ul> <p><b>Procedura przyspieszonej eliminacji</b> Teryflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teryflunomidu.</p> <p><b>Wpływ na wątrobę</b> U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli podejrzewa się uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby i (lub) którzy spożywają znaczne ilości alkoholu, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej</u> U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej.</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p><u>Zespół nerczycowy (efekt klasy)</u> Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczki (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania peginterferonu beta-1a.</p> <p><u>Ciężka niewydolność nerek</u> Należy zachować ostrożność podając peginterferon beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.</p> <p><u>Mikroangiopatia zakrzepowa</u> (ang. <i>Thrombotic microangiopathy</i> TMA) (efekt klasy) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznikowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie peginterferonu beta-1a.</p>	<p>przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich ściśle monitorować w celu wykrycia objawów choroby wątroby.</p> <p><u>Hipoproteinemia</u> Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią.</p> <p><u>Ciśnienie tętnicze krwi</u> Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia.</p> <p><u>Zakażenia</u> U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku z immunomodulacyjnym działaniem teryflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO®, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestryraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy AUBAGIO® należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym AUBAGIO® aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.</p> <p><u>Reakcje ze strony układu oddechowego</u> Śródmiąższowa choroba płuc (ang. Interstitial lung disease, ILD) była zgłaszana podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu. Występowanie ILD oraz zaostrzenie występującej wcześniej ILD zgłaszano podczas stosowania leflunomidu, związku macierzystego dla teryflunomidu. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem. ILD może</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p><u>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</u> Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii peginterferonem beta-1a, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań. Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek. Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.</p> <p><u>Napady drgawkowe</u> Peginterferon beta-1a należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.</p> <p><u>Choroba serca</u> U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej peginterferon beta-1a (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt peginterferon beta-1a w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.</p> <p><u>Immunogenność</u> Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw peginterferonowi beta-1a. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych podawanym podskórnie peginterferonem beta-1a przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego</p>	<p>wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny. ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku.</p> <p><u>Zaburzenia hematologiczne</u> Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej (patrz punkt 4.8). Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego AUBAGIO, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru osetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu leczniczego AUBAGIO należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem leczniczym AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.</p> <p><u>Reakcje skórne</u> Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplywną naskórka) związane z jego stosowaniem. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) zgłaszano również bardzo rzadko przypadki polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Lyella), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu. W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Można</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	<p>wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności. U trzech procent pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI) ani na progresję niepełnosprawności).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> W wypadku podawania peginterferonu beta-1a pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.</p> <p><u>Zawartość sodu</u> Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”</p>	<p>rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad chorobowy.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u> Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.</p> <p><u>Szczepienie</u> W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenu (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reakspozycja) w trakcie leczenia produktem leczniczym AUBAGIO były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.</p> <p><u>Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne</u> Ze względu na to, że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu SM nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone</p> <p><u>Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO® lub leczenia produktem AUBAGIO® na inną terapię</u> Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO® zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
		<p>konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO®. W związku z okresem półtrwania fingolimodu, do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z SM mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji (t1/2z) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO® podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt leczniczy AUBAGIO®. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.</p> <p><u>Laktoza</u> Produkt leczniczy AUBAGIO® zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><u>Sód</u> Ten produkt leczniczy zawiera mniej 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p><u>Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych</u> Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teryflunomidem należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Holandia	Sanofi-Aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008 Paryż Francja
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/14/934/001 EU/1/14/934/002	EU/1/13/838/001 EU/1/13/838/002

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
	EU/1/14/934/003 EU/1/14/934/004 EU/1/14/934/005 EU/1/14/934/006 EU/1/14/934/007 EU/1/14/934/008	EU/1/13/838/003 EU/1/13/838/004 EU/1/13/838/005
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 marca 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2018
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>	<p>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.</li> </ul> <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien uzgodnić program edukacyjny z właściwymi władzami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i uzgodnieniu z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy AUBAGIO znajduje się w obrocie,</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Peginterferon beta-1a (Plegridy®) [167]	Teryflunomid (Aubagio®) [46]
		zarówno w chwili wprowadzenia na rynek jak później, wszyscy lekarze, którzy będą wykorzystywać produkt leczniczy AUBAGIO w swojej praktyce otrzymają: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)</li> <li>• Materiały edukacyjne dla lekarzy</li> <li>• Karty edukacyjne dla pacjentów.</li> </ul>

Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia® (ozanimod) [270] oraz Ponvory® (ponesimod) [271][46].

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA38	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA50
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p><u>Kapsułka twarda.</u>  <u>Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde</u>                      Jasnoszara, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na korpusie.</p> <p><u>Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde</u>                      Kapsułka twarda z jasnoszarym, nieprzejrzystym korpusem i pomarańczowym, nieprzejrzystym wieczkiem, o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.46 mg” na korpusie.</p> <p><u>Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde</u>                      Pomarańczowa, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.92 mg” na korpusie.</p>	<p>Tabletka powlekana (tabletki)                      Ponvory 2 mg tabletki powlekane                      Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 5 mm z napisem „2” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 3 mg tabletki powlekane                      Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 5 mm z napisem „3” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 4 mg tabletki powlekane                      Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 5 mm z napisem „4” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 5 mg tabletki powlekane                      Zielona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „5” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 6 mg tabletki powlekane</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
		<p>Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „6” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 7 mg tabletki powlekane Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „7” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 8 mg tabletki powlekane Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „8” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 9 mg tabletki powlekane Brązowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „9” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 10 mg tabletki powlekane Pomarańczowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „10” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p> <p>Ponvory 20 mg tabletki powlekane Żółta, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „20” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.</p>
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. <i>Sphingosine 1-phosphate</i>), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod wykazuje minimalne działanie lub nie wykazuje żadnego działania na S1P2, S1P3, ani S1P4. W warunkach in vitro ozanimod i jego główne aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P1 i S1P5. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do jelita. Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego. U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów, w tym dwóch głównych metabolitów. U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na</p>	<p>Ponesimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P). Ponesimod łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P 1 znajdującego się na limfocytach. Ponesimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu ponesimod wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)																													
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]																												
	substancje czynne krążące w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%).																													
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p><u>Stwardnienie rozsiane</u> Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</p>	Produkt leczniczy Ponvory jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.																												
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej w Tabeli 1. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dni</th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dni 1. – 4.</td> <td>0,23 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dni 5. – 7.</td> <td>0,46 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8 i później</td> <td>0,92 mg raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia</u> Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w Tabeli. Zalecany jest w razie przerwania leczenia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;</li> <li>• więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;</li> <li>• więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia. Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano.</li> </ul> <p><b>Populacje specjalne</b> <u>Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku</u></p>	Dni	Dawka	Dni 1. – 4.	0,23 mg raz na dobę	Dni 5. – 7.	0,46 mg raz na dobę	Dzień 8 i później	0,92 mg raz na dobę	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Rozpoczęcie leczenia Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczonych do rozpoczynania leczenia przez pierwsze 14 dni. Leczenie rozpoczyna się od jednej tabletki o mocy 2 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniu 1., a zwiększanie dawki odbywa się zgodnie z harmonogramem podanym w tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dni</th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień 1 i 2</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3 i 4</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5 i 6</td> <td>4 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 7</td> <td>5 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8</td> <td>6 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 9</td> <td>7 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 10</td> <td>8 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 11</td> <td>9 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 12, 13 i 14</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>W przypadku przerwania procesu zwiększania dawki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p>	Dni	Dawka	Dzień 1 i 2	2 mg	Dzień 3 i 4	3 mg	Dzień 5 i 6	4 mg	Dzień 7	5 mg	Dzień 8	6 mg	Dzień 9	7 mg	Dzień 10	8 mg	Dzień 11	9 mg	Dzień 12, 13 i 14	
Dni	Dawka																													
Dni 1. – 4.	0,23 mg raz na dobę																													
Dni 5. – 7.	0,46 mg raz na dobę																													
Dzień 8 i później	0,92 mg raz na dobę																													
Dni	Dawka																													
Dzień 1 i 2	2 mg																													
Dzień 3 i 4	3 mg																													
Dzień 5 i 6	4 mg																													
Dzień 7	5 mg																													
Dzień 8	6 mg																													
Dzień 9	7 mg																													
Dzień 10	8 mg																													
Dzień 11	9 mg																													
Dzień 12, 13 i 14																														

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>Dostępne dane na temat pacjentów w wieku &gt;55 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz pacjentów w wieku ≥65 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są ograniczone. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku powyżej 55 lat i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku powyżej 65 lat, z powodu ograniczonej liczby danych i możliwego zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w tej populacji, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha). Nie oceniano stosowania ozanimodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) nie wolno leczyć ozanimodem.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zeposia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>	<p>Po zakończeniu procesu zwiększania dawki, zalecaną dawką podtrzymującą produktu Ponvory jest jedna tabletką o mocy 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawek lub okresu podtrzymywania dawki - w razie pominięcia mniej niż 4 kolejnych dawek, należy wznowić leczenie z zastosowaniem pierwszej pominiętej dawki. - jeżeli pominięto 4 lub więcej kolejnych dawek, należy ponownie rozpocząć leczenie od pierwszego dnia (2 mg) schematu zwiększania dawki (nowe opakowanie przeznaczone do rozpoczynania leczenia). W przypadku pominięcia 4 lub więcej kolejnych dawek ponesimodu w okresie zwiększania dawki lub podtrzymywania dawki zaleca się takie samo monitorowanie po podaniu pierwszej dawki jak w przypadku rozpoczynania leczenia.</p> <p><b>Populacje specjalne</b></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Badania kliniczne ponesimodu nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponesimod należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Na podstawie klinicznych badań farmakologicznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich, zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh). Stosowanie produktu leczniczego Ponvory jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C według klasyfikacji Child-Pugh).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ponvory u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
<b>Sposób podawania</b>	Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.	Ponesimod należy podawać doustnie raz na dobę. Ponesimod może być przyjmowany z pokarmem lub bez.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną</li> <li>- Stan obniżonej odporności.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>- Stan niedoboru odporności.</li> </ul>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwienny, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA).</li> <li>- Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca.</li> <li>- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, takie jak zapalenie wątroby i gruźlica.                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktywne nowotwory złośliwe.</li> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).</li> </ul> </li> <li>- W okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu, przemijający udar niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA), niewydolność serca zdekompensowana, wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (New York Heart Association).</li> <li>- U pacjentów, u których występuje blok przedsionkowo-komorowy (ang. atrioventricular block, AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, trzeciego stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent ma sprawny rozrusznik serca.                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciężkie czynne zakażenia, czynne zakażenia przewlekłe.</li> <li>- Czynne nowotwory złośliwe.</li> </ul> </li> <li>- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C wg. ChildPugh). - W czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p style="text-align: center;"><b>Bradyarytmia</b> <u>Rozpoczęcie leczenia ozanimodem</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki. Rozpoczęcie leczenia ozanimodem może powodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca, dlatego należy stosować schemat wstępnego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej (0,92 mg) w dniu 8. Po podaniu dawki początkowej ozanimodu wynoszącej 0,23 mg częstość akcji serca zaczęła się zmniejszać w 4. godzinie, przy czym największe średnie zmniejszenie wystąpiło w 5. godzinie i w 6. godzinie powróciło do poziomu zbliżonego do wartości wyjściowej. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę. W razie konieczności zmniejszenie częstości akcji serca wywołane ozanimodem można odwrócić, podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę. Należy zachować ostrożność, gdy terapię ozanimodem rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) ze względu na możliwe działanie addycyjne zmniejszające częstość akcji serca. Leczenie lekami betaadrenolitycznymi i blokerami kanału wapniowego można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stabilne dawki ozanimodu. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania ozanimodu u pacjentów przyjmujących lek beta-adrenolityczny w skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Bradyarytmia</b></p> <p>Rozpoczynanie leczenia ponesimodem Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać elektrokardiogram (EKG) w celu ustalenia, czy występują zaburzenia przewodnictwa. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi stanami chorobowymi zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki (patrz poniżej). Rozpoczęcie leczenia ponesimodem może skutkować przejściowym zmniejszeniem częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) i opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV), dlatego należy zastosować schemat wstępnego zwiększania dawki do osiągnięcia dawki podtrzymującej ponesimodu równej 20 mg. Po podaniu pierwszej dawki ponesimodu, zmniejszenie częstości akcji serca (HR) zwykle rozpoczyna się w ciągu godziny i osiąga swój nadir w ciągu 2-4 godzin. HR zwykle powraca do poziomu wyjściowego 4-5 godzin po podaniu. Średni spadek HR w 1. dniu dawkowania (2 mg) wyniósł 6 uderzeń na minutę. Przy zwiększaniu dawki po 1. dniu, spadek HR jest mniej wyraźny i nie obserwuje się dalszego spadku HR po 3. dniu. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia ponesimodem u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne ze względu na addytywny wpływ na zmniejszenie częstości akcji serca; może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia beta-blokerami przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem. U pacjentów otrzymujących stabilną dawkę leku beta-adrenolitycznego, przed wprowadzeniem leczenia ponesimodem należy ocenić spoczynkowe HR. Jeśli spoczynkowe HR jest większe niż 55 uderzeń na minutę w przypadku długotrwałego leczenia beta-adrenolitykami, można wprowadzić ponesimod. Jeśli spoczynkowe HR jest mniejsze lub równe 55 uderzeń na minutę, stosowanie leków beta-adrenolitycznych należy przerwać do momentu, gdy wartość wyjściowa HR</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p><u>Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca</u></p> <p>Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia ozanimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinne monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u pacjentów ze spoczynkową częstością akcji serca &lt; 55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca. Przez ten 6-godzinny okres należy wykonywać co godzinę pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się też, aby na początku i na zakończenie tego 6-godzinne okresu wykonać badanie EKG. Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania, jeśli w 6. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość akcji serca wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę;</li> <li>• częstość akcji serca osiąga najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;</li> </ul> <p>• w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odstęp QTc wynosi <math>\geq 500</math> ms. W tych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest leczenie, monitorowanie należy kontynuować przez całą noc, a okres 6-godzinne monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki ozanimodu. <p>Aby zdecydować, czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu, oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem w następujących grupach pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;</li> <li>• pacjenci z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz pacjenci przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;</li> <li>• pacjenci stosujący przeciwartymiczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami torsade de pointes u pacjentów z bradykardią – nie badano u nich stosowania ozanimodu.</li> </ul> </li></ul>	<p>będzie większa niż 55 uderzeń na minutę. Następnie można rozpocząć leczenie ponesimodem i ponownie rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem po zwiększeniu dawki ponesimodu do docelowej dawki podtrzymującej. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stabilne dawki ponesimodu.</p> <p><u>Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca</u></p> <p>Z powodu ryzyka wystąpienia przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca (HR) w wyniku rozpoczęcia leczenia ponesimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki, wdrożenie 4-godzinne monitorowania u pacjentów z bradykardią zatokową [HR mniej niż 55 uderzeń na minutę], blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub niewydolnością serca, które wystąpiły ponad 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i w stanie ustabilizowanym. Pierwszą dawkę ponesimodu należy podać w warunkach, w których dostępne są odpowiednie środki do leczenia objawowej bradykardii. Przez 4 godziny po podaniu pierwszej dawki należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii z minimum cegodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów należy wykonać EKG pod koniec 4-godzinne okresu obserwacji.</p> <p>Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania po 4 godzinach, gdy wystąpi którakolwiek z poniżej wymienionych nieprawidłowości (nawet w przypadku braku objawów), należy kontynuować monitorowanie do czasu usunięcia nieprawidłowości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę;</li> <li>- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki osiąga najniższą wartość, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;</li> <li>- w EKG wykonanym po 4 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia.</li> </ul> <p>Jeśli po podaniu wystąpi objawowa bradykardia, bradyarytmia lub objawy związane z przewodnictwem, lub jeśli w ciągu 4 godzin po podaniu wystąpi nowy epizod bloku przedsionkowokomorowego (AV) drugiego stopnia lub wyższego lub odstęp QTc będzie większy lub równy 500 ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie, ciągłe monitorowanie EKG i kontynuować monitorowanie aż do ustąpienia objawów, jeśli nie jest wymagane leczenie farmakologiczne. Jeśli leczenie farmakologiczne jest wymagane, należy</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p><b>Czynność wątroby</b></p> <p>U pacjentów otrzymujących ozanimod może wystąpić zwiększona aktywność aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Gdy brak objawów klinicznych aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie. W przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN leczenie ozanimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko wtedy, gdy wartości aminotransferaz wątrobowych ulegną normalizacji. U pacjentów, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby przerwać stosowanie ozanimodu. Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz po rozważeniu korzyści dla pacjenta wynikających z ponownego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby. Pacjenci z istniejącą już wcześniej chorobą wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania ozanimodu. Nie przeprowadzono badań nad ozanimodem u pacjentów z ciężkim, istniejącym już wcześniej uszkodzeniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i nie wolno go stosować w tej grupie pacjentów.</p> <p><b>Działanie immunosupresyjne</b></p> <p>Ozanimod ma działanie immunosupresyjne, co zwiększa ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Lekarze powinni uważnie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Ozanimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do około 45% wartości wyjściowych w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ozanimod może zwiększać podatność na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia</p>	<p>kontynuować monitorowanie przez noc i powtórzyć 4-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki.</p> <p>Aby określić czy można bezpiecznie stosować terapię oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem u następujących grup pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U pacjentów ze znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze działające arytmogennie (ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsades de pointes);</li> <li>- U pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków lub arytmia, leczonych lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol);</li> <li>- U pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością zdekompensowaną serca występującą dłużej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, chorobą naczyniowo-mózgową (TIA, udar mózgu który wystąpił wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) oraz niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ znaczna bradykardia może być u tych pacjentów źle tolerowana, leczenie nie jest zalecane;</li> <li>- U pacjentów z blokiem AV drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-przedsionkowym serca w wywiadzie;</li> <li>- U pacjentów z nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie - U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zmniejszające częstość akcji serca (np. betaadrenolityki, inne niż dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego - diltiazem i werapamil, oraz inne leki, które mogą zmniejszać HR, takie jak digoksyna), należy rozważyć ewentualną potrzebę zmiany na produkty lecznicze nie zmniejszające HR. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych podczas rozpoczynania leczenia ponesimodem może wiązać się z ciężką bradykardią i blokiem przewodnictwa.</li> </ul> <p><b>Zakażenia</b></p> <p><u>Ryzyko zakażeń</u></p> <p>Ponesimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do 30-40% wartości wyjściowej w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ponesimod może zwiększać ryzyko zakażeń. Odnotowano zagrażające życiu i rzadkie śmiertelne zakażenia w związku z zastosowaniem modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P). Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi z rozmazem (w tym oznaczenie liczby limfocytów). Zaleca się również okresową</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów. Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów <math>&lt; 0,2 \times 10^9 / l</math> należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu <math>&gt; 0,5 \times 10^9 / l</math>, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem. Rozpoczęcie podawania ozanimodu u pacjentów z jakimkolwiek aktywnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia. Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia. Podczas leczenia u pacjentów z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć przerwanie leczenia ozanimodem. Ponieważ po przerwaniu leczenia eliminacja ozanimodu może potrwać do 3 miesięcy, należy przez cały ten okres kontynuować monitorowanie zakażeń.</p> <p><b>Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub lekami immunomodulującymi</b></p> <p>W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie pacjentów, którzy otrzymywali ozanimod, nie planowano jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny i 6-merkaptopuryny w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) ani leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie ozanimodu z którymkolwiek z tych leków zwiększa ryzyko immunosupresji i należy tego unikać. W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dopuszczano jednoczesne stosowanie kortykosteroidów i nie wydaje się, by wpływało to na bezpieczeństwo lub skuteczność stosowania ozanimodu, jednak długoterminowe dane dotyczące jednoczesnego stosowania ozanimodu i kortykosteroidów są nadal ograniczone. W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ozanimod należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Na ogół stosowanie ozanimodu można rozpocząć bezpośrednio po przerwaniu stosowania interferonu.</p> <p><b>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa</b></p>	<p>ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów <math>0,8 \times 10^9 / l</math>, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ponesimodem. Rozpoczęcie podawania ponesimodu u pacjentów z jakimkolwiek czynnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia. Podczas leczenia u pacjentów z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć zawieszenie leczenia ponesimodem. W programie badawczym, działania farmakodynamiczne, takie jak działanie zmniejszające liczbę limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia po zaprzestaniu stosowania ponesimodu. W badaniu OPTIMUM liczba limfocytów obwodowych powróciła do normy w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania ponesimodu, co było pierwszym ocenianym punktem czasowym. Należy zachować czujność w zakresie występowania objawów zakażenia przez 1-2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania ponesimodu.</p> <p><b>Zakażenia wirusem opryszczki</b></p> <p>W programie badawczym ponesimodu zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki. U pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego cyklu szczepienia przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. varicella zoster virus, VZV) należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko VZV. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego cyklu szczepienia przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie ponesimodem 4 tygodnie po szczepieniu.</p> <p><b>Zakażenia kryptokokowe</b></p> <p>Zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (ang. cryptococcal meningoencephalitis, CM) ze skutkiem śmiertelnym oraz rozsiane zakażenia kryptokokowe podczas stosowania innych modulatorów receptora S1P. Nie zgłoszono przypadków CM u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do występowania objawów klinicznych lub podmiotowych CM. Pacjenci z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, odpowiadającymi zakażeniu kryptokokowemu, powinni zostać poddani szybkiej ocenie diagnostycznej i leczeniu. Leczenie ponesimodem powinno być zawieszono do czasu wykluczenia zakażenia kryptokokowego. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</b></p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. PML zgłaszano u pacjentów leczonych modulatorami receptora S1P, w tym ozanimodem, oraz innymi lekami na stwardnienie rozsiane oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zakażenie JCV prowadzące do PML było związane z pewnymi czynnikami ryzyka (np. terapia wielolekowa immunosupresantami, pacjenci z ciężkim niedoborem odporności). Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań MRI, które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem.</p> <p style="text-align: center;"><b>Szczepienia</b></p> <p>Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u pacjentów przyjmujących ozanimod nie są dostępne. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ozanimodem. Jeśli wymagana jest immunizacja żywą atenuowaną szczepionką, należy ją podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez udokumentowanej odporności na VZV zaleca się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem.</p> <p style="text-align: center;"><b>Nowotwory skóry</b></p> <p>U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym połowa przypadków nowotworów zgłoszonych w związku ze stosowaniem ozanimodu w kontrolowanych badaniach fazy III obejmowała nowotwory złośliwe skóry inne niż czerniak, przy czym najczęstszym nowotworem skóry był rak podstawnkomórkowy. Zgłaszano go z podobną częstością w połączonych grupach otrzymujących leczenie ozanimodem (0,2%; 3 pacjentów) i interferonem β-1a (0,1%; 1 pacjent). W grupie pacjentów leczonych ozanimodem w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u jednego pacjenta (0,2%) stwierdzono raka kolczystokomórkowego skóry w okresie indukcji oraz u jednego pacjenta (0,4%) raka podstawnkomórkowego w okresie podtrzymującym. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo, nie</p>	<p>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia to wirusowe zakażenie oportunistyczne mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezbornosć kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości. Nie zgłaszano przypadków PML u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym; jednakże PML zgłaszano u pacjentów leczonych modulatorem receptora S1P i w przypadku stosowania innych terapii w stwardnieniu rozsianym (MS) i był on związany z pewnymi czynnikami ryzyka (np. pacjenci z obniżoną odpornością, politerapia lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań rezonansu magnetycznego (MRI), które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ponesimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ponesimodem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe, modulujące układ odpornościowy lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy), lub jeśli w przeszłości stosowano te produkty lecznicze, przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy rozważyć ewentualne niezamierzone addycyjne działanie na układ odpornościowy. W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych o przedłużonym działaniu immunologicznym należy uwzględnić ich okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby po rozpoczęciu stosowania ponesimodu. Modelowanie farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne wskazuje, że liczba limfocytów powróciła do normalnego zakresu u &gt;90% zdrowych osób w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii ponesimodem. W programie badawczym działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii ponesimodem. Stosowanie leków immunosupresyjnych może prowadzić do addycyjnego działania na układ odpornościowy, dlatego należy zachować ostrożność do 1 tygodnia po podaniu ostatniej dawki ponesimodu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>odnotowano żadnych przypadków. Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec pacjentów leczonych ozanimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.</p> <p><b>Obrzęk płamki żółtej</b></p> <p>Obserwowano obrzęk płamki żółtej z objawami ocznymi lub bez tych objawów u pacjentów otrzymujących ozanimod, u których występowały już wcześniej czynniki ryzyka lub choroby współistniejące. U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka lub z cukrzycą, bądź wcześniejszą/ współistniejącą chorobą siatkówki występuje zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem pacjenci z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie zostali zbadani okulistycznie, a podczas otrzymywania terapii byli poddawani badaniom kontrolnym. Pacjentów z objawami ocznymi obrzęku płamki żółtej należy zbadać i w razie potwierdzenia rozpoznania przerwać leczenie ozanimodem. Decyzję o wznowieniu leczenia ozanimodem po ustąpieniu obrzęku należy podjąć po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego pacjenta.</p> <p><b>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)</b></p> <p>PRES charakteryzuje się nagłym wystąpieniem silnego bólu głowy, splątania, napadów drgawek i utraty wzroku. Objawy PRES są zazwyczaj przemijające, ale mogą rozwinąć się w udar niedokrwienny lub krwotok mózgowy. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących ozanimodu zgłoszono jeden przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii u pacjenta z zespołem Guillaina-Barrégo. W razie podejrzenia PRES należy przerwać leczenie ozanimodem.</p> <p><b>Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi</b></p> <p>W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nadciśnienie tętnicze było zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ozanimodem, niż u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych domięśniowo interferonem <math>\beta</math>-1a lub u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych placebo, oraz pacjentów otrzymujących jednoczesne ozanimod i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny. W trakcie leczenia ozanimodem należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.</p> <p><b>Działanie na układ oddechowy</b></p>	<p>Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień u pacjentów przyjmujących ponesimod. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są stosowane podczas leczenia ponesimodem. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie stosowania ponesimodu. Jeżeli konieczne jest zastosowanie szczepionki żywej atenuowanej, należy przerwać leczenie ponesimodem na 1 tydzień przed i do 4 tygodni po planowanym szczepieniu.</p> <p><b>Obrzęk płamki żółtej</b></p> <p>Ponesimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej. U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie oceny dna oka, w tym płamki żółtej, przed rozpoczęciem leczenia i ponownie w dowolnym momencie, jeśli pacjent zgłosi jakiegokolwiek zmiany dotyczące widzenia podczas leczenia ponesimodem. 10 W badaniach klinicznych u pacjentów ze wszystkimi dawkami ponesimodu częstość występowania obrzęku płamki żółtej wynosiła 0,7%, u większości pacjentów występowały wcześniejsze czynniki ryzyka lub współistniejące stany chorobowe. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii. U chorych z obrzękiem płamki żółtej nie należy rozpoczynać terapii ponesimodem do czasu jego ustąpienia. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia ponesimodem u pacjentów z obrzękiem płamki. U pacjentów z objawami wzrokowymi obrzęku płamki należy dokonać oceny i w razie potwierdzenia zaleca się przerwanie leczenia ponesimodem. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta Obrzęk płamki żółtej u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej lub cukrzycą w wywiadzie Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie oraz chorzy na cukrzycę są narażeni na zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej podczas terapii modulatorami receptora S1P. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem pacjenci ci powinni regularnie wykonywać badania dna oka, w tym płamki żółtej, a w trakcie terapii powinni być poddawani ocenie kontrolnej.</p> <p><b>Działania na układ oddechowy</b></p> <p>U pacjentów leczonych ponesimodem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej/pierwszosekundowej (FEV1) i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO), najczęściej występujące w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia. Objawy oddechowe związane z leczeniem ponesimodem mogą zostać zniesione po podaniu krótko działającego agonisty beta2. Ponesimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Podczas terapii ponesimodem należy wykonać spirometryczną ocenę czynności oddechowej, jeśli jest to wskazane klinicznie.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>Ozanimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</p> <p><b>Jednocześnie stosowane produkty lecznicze</b> Nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitorów monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase, MAO) lub induktora CYP2C8 (ryfampicyna) z ozanimodem.</p> <p><b>Kobiety w wieku rozrodczym</b> Z powodu ryzyka dla płodu ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po jego przerwaniu.</p> <p><b>Nawrót aktywności stwardnienia rozsianego (efekt z odbicia) po przerwaniu leczenia ozanimodem</b> Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość wystąpienia takich stanów po przerwaniu leczenia ozanimodem. Pacjentów należy obserwować pod kątem istotnych objawów możliwego ciężkiego zaostrzenia lub nawrotu wysokiej aktywności choroby po przerwaniu leczenia ozanimodem i w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Zawartość sodu</b> Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p>	<p><b>Uszkodzenie wątroby</b> U pacjentów leczonych ponesimodem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz. Ostatnie (tj. w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i bilirubiny należy poddać przeglądowi przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem. U pacjentów, u których występują objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak: niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia, wysypka z eozynofilią lub żółtaczką i (lub) ciemny mocz w trakcie leczenia, należy monitorować hepatotoksyczność. Leczenie ponesimodem należy przerwać w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby (np. AlAT przekraczające 3-krotnie górną granicę normy, a bilirubina całkowita przekraczająca 2-krotnie górną granicę normy). Chociaż nie ma danych pozwalających ustalić, czy u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów czynności wątroby podczas stosowania ponesimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania ponesimodu u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne choroby wątroby.</p> <p><b>Zwiększone ciśnienie krwi</b> U pacjentów leczonych ponesimodem zaobserwowano łagodny, odwracalny wzrost ciśnienia tętniczego (średnia zmiana mniejsza niż 3 mmHg). Ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane podczas leczenia ponesimodem i odpowiednio kontrolowane.</p> <p><b>Nowotwory skóry</b> Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec pacjentów leczonych ponesimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.</p> <p><b>Kobiety w wieku rozrodczym</b> Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że ponesimod może powodować uszkodzenia płodu. Z powodu ryzyka dla płodu ponesimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego. Ponieważ okres wyplukiwania ponesimodu z organizmu trwa około 1 tygodnia, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 1 tydzień po przerwaniu stosowania ponesimodu.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
		<p><b>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii</b></p> <p>U pacjentów otrzymujących modulator receptora S1P odnotowano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (– ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Takie przypadki nie były zgłaszane u pacjentów leczonych ponesimodem w programie badawczym. Jednakże, jeśli u pacjenta leczonego ponesimodem wystąpią jakiegokolwiek nieoczekiwane neurologiczne lub psychiatryczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe (np. deficyty poznawcze, zmiany zachowania, korowe zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne neurologiczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy korowe), jakiegokolwiek objaw przedmiotowy lub podmiotowy sugerujący wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub przyspieszone pogorszenie stanu neurologicznego, lekarz powinien niezwłocznie zaplanować pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu PRES, leczenie ponesimodem należy przerwać.</p> <p><b>Nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania ponesimodu</b></p> <p>Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość ciężkiego zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia ponesimodem. Po zaprzestaniu leczenia ponesimodem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia ciężkiego zaostrzenia lub nawrotu wysokiej aktywności choroby i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Substancje pomocnicze</b></p> <p>Laktoza</p> <p>Produkt leczniczy Ponvory zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p>Sód</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 25 B-2340 Beerse Belgia

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	Irlandia	
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/20/1442/001 EU/1/20/1442/002 EU/1/20/1442/003	EU/1/21/1550/001 EU/1/21/1550/002 EU/1/21/1550/003
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2020	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2021
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports, PSURs)</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>	<p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko</b></p> <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Zeposia® na rynek w każdym z krajów członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu. Podmiot odpowiedzialny powinien udostępnić w każdym Państwie Członkowskim, w którym produkt leczniczy Zeposia znajduje się w obrocie, wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które</p>	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</b></p> <p>Przed wprowadzeniem produktu Ponvory do obrotu w każdym państwie członkowskim, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Ponvory jest</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ozanimod (Zeposia®) [270]	Ponesimod (Ponvory®) [271]
	<p>będą przepisywać produkt leczniczy Zeposia, zestaw informacji dla osób należących do fachowego personelu medycznego, zawierający:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>informację o tym, gdzie można znaleźć najnowszą wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); <ul style="list-style-type: none"> <li>Listę kontrolną dla fachowego personelu medycznego; <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne dla pacjenta/opiekuna;</li> </ul> </li> <li>Kartę informacyjną dla pacjentki na temat ciąży.</li> </ul> </li> </ul>	<p>wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia, którzy zamierzają przepisać produkt Ponvory, otrzymają Pakiet Informacji dla Pracowników Ochrony Zdrowia, który zawiera następujące informacje: 28 • Informacje o tym, gdzie można znaleźć najnowszą charakterystykę produktu leczniczego Ponvory (ChPL); <ul style="list-style-type: none"> <li>Listę kontrolną dla pracowników ochrony zdrowia; <ul style="list-style-type: none"> <li>Przewodnik dla pacjenta i (lub) opiekuna;</li> </ul> </li> <li>Kartę przypominającą dla pacjentki dotyczącą ciąży</li> </ul> </p>

**Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) [271]**

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ofatumumab (Kesimpta®) [271]	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA52	
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Kesimpta 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg ofatumumabu w 0,4 ml roztworu (50 mg/ml).</p> <p>Kesimpta 20 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Każdy wstrzykiwacz zawiera 20 mg ofatumumabu w 0,4 ml roztworu (50 mg/ml)</p> <p>Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w mysiej linii komórkowej (NS0) metodą rekombinacji DNA. Roztwór do wstrzykiwań Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz Sensoready) Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego oraz bezbarwny do lekko brązowawożółtego.</p>	
<b>Mechanizm działania</b>	Ofatumumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 (IgG1) anti-CD20. Częsteczka CD20 jest przezbłonową fosfoproteiną z ekspresją na limfocytach B od etapu pre-B po dojrzałe limfocyty B. Ponadto, ekspresję cząsteczki CD20 obserwuje się na niewielkim odsetku aktywowanych limfocytów T. Wiązanie się ofatumumabu z CD20 indukuje lizę limfocytów B z ekspresją CD20, przede wszystkim w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC) oraz, w mniejszym stopniu, w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Wykazano, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez ofatumumab.	
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Kesimpta jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym.	
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób neurologicznych.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka to 20 mg ofatumumabu podawana we wstrzyknięciu podskórnym: • dawkę początkową podaje się w tygodniach 0., 1. I 2., a następnie</p>	



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa) Ofatumamub (Kesipmta®) [271]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kolejne dawki podaje się co miesiąc, począwszy od tygodnia 4.</li> </ul> <p><b>Pominięcie dawki</b> W razie pominięcia wstrzyknięcia należy podać je tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do terminu kolejnej zaplanowanej dawki. Następne dawki należy podać, zachowując zalecane odstępy.</p> <p><b>Populacje specjalne</b> Dorośli w wieku powyżej 55 lat Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z SM w wieku powyżej 55 lat. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można uznać, że u pacjentów w wieku powyżej 55 lat dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie wydaje się konieczna.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kesipmta u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p><b>Sposób podawania</b> Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta we wstrzyknięciu podskórnym. Do typowych miejsc wstrzyknięć podskórnych należą brzuch, udo i zewnętrzna górna część ramienia. Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Szczegółową instrukcję podawania produktu zamieszczono w ulotce dla pacjenta.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>-Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. - Ciężka aktywna infekcja do czasu jej ustąpienia. - Znany aktywny nowotwór złośliwy.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Identyfikowalność</b> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Reakcje związane ze wstrzyknięciem</b> Należy poinformować pacjentów, że mogą wystąpić reakcje związane ze wstrzyknięciem (ogólnoustrojowe), przeważnie w ciągu 24 godzin i głównie po pierwszym wstrzyknięciu. W badaniach klinicznych nad RMS stwierdzano jedynie ograniczone korzyści ze stosowania premedykacji steroidami. Jeśli wystąpią reakcje związane ze wstrzyknięciem, można stosować leczenie objawowe. W związku z tym stosowanie premedykacji nie jest konieczne. Objawy reakcji w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe) obserwowane w badaniach klinicznych obejmowały rumień, obrzęk, swędzenie i ból. Pierwsze wstrzyknięcie powinno zostać podane pod nadzorem odpowiednio przeszkolonej osoby należącej do fachowego personelu medycznego.</p> <p><b>Zakażenia</b></p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa) Ofatumumab (Kesipmta®) [271]
	<p>Zaleca się ocenę stanu odporności pacjenta przed rozpoczęciem leczenia. Na podstawie sposobu działania i dostępnego doświadczenia klinicznego ofatumumab może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń. Należy odroczyć podanie produktu u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia. Nie wolno podawać ofatumumabu pacjentom w stanie silnie obniżonej odporności (np. ze znaczną neutropenią lub limfopenią).</p> <p><b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</b></p> <p>Ponieważ u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20, innymi lekami stosowanymi w SM i ofatumumabem podawanym w znacznie większych dawkach we wskazaniach onkologicznych obserwowano zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC) powodujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), lekarze powinni zwracać uwagę na występowanie PML w wywiadzie oraz wszelkie objawy kliniczne lub wyniki badań obrazowych MRI (obrazowanie rezonansem magnetycznym), które mogą sugerować PML. W razie podejrzenia PML, leczenie ofatumumabem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML.</p> <p><b>Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B</b></p> <p>U pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 występowała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach powodowało piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon. Pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie należy leczyć ofatumumabem. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku WZW B. W ramach niezbędnego minimum, badania przesiewowe powinny obejmować sprawdzenie obecności antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBcAb). Można je uzupełnić badaniami innych właściwych markerów zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Pacjenci z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg lub HBcAb) powinni skonsultować się ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz powinni być monitorowani i leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi, aby zapobiec reaktywacji zapalenia wątroby typu B.</p> <p><b>Leczenie pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności</b></p> <p>Nie wolno leczyć pacjentów w stanie ciężkiego osłabienia odporności do czasu ustąpienia takiego stanu. Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z ofatumumabem, z wyjątkiem kortykosteroidów w objawowym leczeniu rzutów.</p> <p><b>Szczepienia</b></p> <p>Wszystkie szczepienia należy podać według wytycznych dotyczących immunizacji przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ofatumumabu w przypadku szczepionek żywych i żywych atenuowanych oraz, gdy tylko jest to możliwe, przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem podawania ofatumumabu w przypadku szczepionek inaktywowanych. Ofatumumab może zaburzać skuteczność szczepionek inaktywowanych. Nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem immunizacji szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi po terapii ofatumumabem. Nie zaleca się podawania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych podczas leczenia ani po zakończeniu leczenia do czasu odnowy limfocytów B. Mediana czasu do powrotu limfocytów B do dolnej granicy normy (LLN, zdefiniowanej jako 40 komórek / <math>\mu</math>l) lub wartości wyjściowej wynosi 24,6 tygodnia po zaprzestaniu leczenia, na podstawie danych z badań III fazy.</p> <p><b>Szczepienie niemowląt, których matki w okresie ciąży leczono ofatumumabem</b></p> <p>Niemowlętom, których matki były leczone ofatumumabem w okresie ciąży, nie należy podawać żywych ani żywych atenuowanych szczepionek przed potwierdzeniem u nich powrotu liczby limfocytów B do normy. Deplecja limfocytów B u tych niemowląt może zwiększać ryzyko ze strony szczepionek żywych lub żywych atenuowanych. Szczepionki inaktywowane można podawać według wskazań przed ustąpieniem deplecji limfocytów B, należy jednak rozważyć ocenę odpowiedzi immunologicznej na szczepienie, w tym konsultację z wykwalifikowanym specjalistą, aby stwierdzić, czy osiągnięto ochronną odpowiedź immunologiczną.</p> <p><b>Zawartość sodu</b></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Ofatumamub (Kesipmta®) [271]
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Ireland Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Ballsbridge Dublin 4 Irlandia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1532/001-004
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu	<p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

## 9.2. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego:</b>	Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego.
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	16.06.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analizy jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.; rozdz. 2.1.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.1.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.

<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.3.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.,
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1. rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2. rozdz. 2.7.2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.

<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.8. (wytyczne praktyki klinicznej).
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Zgodnie z programem lekowym
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Jw.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4..
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 4.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?</li> </ul>	
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologią medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.

Tysabri® (natalizumab 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego.



*Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?*

Tak, rozdz. 5.