



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Fumaran dimetylu i peginterferon beta-1a
we wskazaniu:

leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.6.2023
OT.422.1.7.2023

(aneks do opracowania nr OT.4321.69.2019
OT.434.21.2017)

Data ukończenia: 1 marca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.2.2. Informacje dodatkowe	11
3.3. Podsumowanie	12
4. Źródła	14
5. Załączniki	15
5.1. Wykaz leków refundowanych w programie lekowym B.29	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	17

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.69.2019 z dnia 4 kwietnia 2020 r. (będącego aktualizacją opracowania nr OT.434.21.2017). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 106/2020 z dnia 11 maja 2020 r., w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych fumaran dimetylu (kapsułki dojelitowe twarde) i peginterferon beta-1a (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

Fumaran dimetylu i peginterferon beta-1a były dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniu. Zarówno w 2017 r., jak również w 2020 r. obie substancje otrzymały pozytywne opinie Rady.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanych technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 106/2020 z dnia 11 maja 2020 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dimethylis fumaras we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W dniu 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających fumaran dimetylu w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku od 12 lat. Jak podkreślono, wprawdzie nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających tę substancję czynną u dzieci od 12 roku życia, jednak niektóre towarzystwa neurologiczne dopuszczają możliwość leczenia dzieci z SM w wieku <16 lat, pod warunkiem, iż będzie ono prowadzone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego, składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu SM. Odnotowano brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ocenianej substancji w populacji pediatrycznej, jest więc istotne, aby chorzy (opiekunowie) mieli możliwość zapoznania się z aktualnym stanem wiedzy przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii.</p> <p>Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” od 1 września 2017 r. przewiduje leczenie fumaranem dimetylu pacjentów w wieku od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich, składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM, a także pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie. W przygotowanym obecnie przez AOTMiT raporcie, aktualizującym informację zebrane w trakcie poprzednich wyszukiwań, przedstawiono jedno pierwotne badanie 2. fazy FOCUS (Alroughani 2018 + poster), w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w populacji pacjentów od 10 do 17 r.ż. (n = 22) z postacią rzutowo-remisyjną SM. Pierwszorzędownym punktem końcowym były nowe lub nowo powiększające się zmiany hiperintensywne na obrazach T2-zależnych w MRI pomiędzy pierwszymi i ostatnimi ośmioma tygodniami badania. Do tej analizy włączono 15 pacjentów. Mediana długości terapii fumaranem dimetylu wyniosła 172 dni. Średni wyn k (zmiana on treatment vs. baseline) dla pierwszorzędownego punktu końcowego wyniósł – 7,9 (SE 4,2), mediana – 2,0 (90% CI od – 8,0 do -1,5; p-value = 0,009). Średnia dla pierwszych 8 tygodni obserwacji, podczas których nie podawano fumaranu dimetylu, wyniosła ok. 7,5. Średnia dla okresu leczenia to ok. 2,5. Żadnego z poważnych zdarzeń niepożądanych nie zakwalifikowano jako związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu.</p> <p>Dodatkowo odnaleziono informację o trwającym badaniu RCT CONNECT (fumaran dimetylu vs. interferon beta-1a). Zakończenie zbierania danych dla pierwszorzędownego punktu końcowego zaplanowano na 25.09.2020 r. Odnaleziono rekomendacje NHS 2019, zawierające algorytm postępowania w terapiach modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego, przewidują, że terapie takie mogą być stosowane u dzieci jedynie gdy: • są zarejestrowane do stosowania u dzieci lub • mają rozpoznaną zalecaną dawkę, którą można zastosować u dzieci, lub • dziecko jest w wieku dojrzewania (leczenie dzieci w okresie dojrzewania z SM powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach). Należy przypomnieć, że polskie wytyczne PTN 2016 zalecają w ramach leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stosowanie leków modyfikujących przebieg SM, do których jako leki I linii leczenia zalicza się interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid i alemtuzumab. Większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Według opinii autorów zaleceń wszystkie wymienione leki mogą być stosowane u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych, posiadających doświadczenie w tym zakresie. Podobne zalecenia zawarto w wytycznych brytyjskich ABN 2015. Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej wskazał w swojej opinii z 2020 r., że w Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych dotyczących występowania SM u dzieci. Szacuje się, że chorych na</p>

Nr i data wydania	Opinie RP							
	<p>SM jest łącznie około 50 tysięcy, z czego 3-10% to dzieci. Do około 20-30% jest leczonych nieskutecznie zarejestrowanymi i refundowanymi lekami I rzutu. Z tego 5-10% można leczyć lekami, których dotyczy opinia, tj. zawierającymi teriflunomidum, dimethylis fumaras lub peginterferonum beta-1a. W świetle danych NFZ, dotyczących funkcjonowania programu lekowego B.29 lekami zawierającymi fumaran dimetylu w 2018 r. było leczonych 67 pacjentów w wieku 12-18 lat, a w pierwszym półroczu 2019 r. – 82. Reasumując, Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną fumaran dimetylu w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29.</p>							
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 107/2020 z dnia 11 maja 2020 roku**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferonum beta-1a we wskazaniach pozarejestryjnych: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W dniu 12 czerwca 2017 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją leków zawierających peginterferon beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku od 12 lat. Jak podkreślono, wprawdzie nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających tę substancję czynną u dzieci od 12 roku życia, jednak niektóre towarzystwa neurologiczne dopuszczają możliwość leczenia dzieci z SM w wieku <16 lat, pod warunkiem, iż będzie ono prowadzone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego, składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu SM. Odnotowano brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania ocenianej substancji w populacji pediatrycznej, jest więc istotne, aby chorzy (opiekunowie) mieli możliwość zapoznania się z aktualnym stanem wiedzy przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii.</p> <p>Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” od 1 września 2017 r. przewiduje leczenie peginterferonem beta-1a pacjentów w wieku od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich, składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM, a także pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz pod uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie. W przygotowanym obecnie przez AOTMiT raporcie nie odnaleziono nowych badań zgodnych z kryteriami włączenia dla peginterferonu beta-1a. Odnaleziono rekomendacje NHS 2019, zawierające algorytm postępowania w terapiach modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego, przewidują, że terapie takie mogą być zastosowane u dzieci jedynie gdy: • są zarejestrowane do stosowania u dzieci lub • mają rozpoznaną zalecaną dawkę, którą można zastosować u dzieci, lub • dziecko jest w wieku dojrzewaną (leczenie dzieci w okresie dojrzewaną z SM powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach). Należy przypomnieć, że polskie wytyczne PTN 2016 zalecają w ramach leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stosowanie leków modyfikujących przebieg SM, do których jako leki I linii leczenia zalicza się interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid i alemtuzumab. Większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Według opinii autorów zaleceń wymienione leki mogą być stosowane u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie. Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej wskazał w swojej opinii z 2020 r., że w Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych dotyczących występowania SM u dzieci. Szacuje się, że chorych na SM jest łącznie około 50 tysięcy, z czego 3-10% to dzieci. Do około 20-30% jest leczonych nieskutecznie zarejestrowanymi i refundowanymi lekami I rzutu. Z tego 5-10% można leczyć lekami, których dotyczy opinia, tj. zawierającymi teriflunomidum, dimethylis fumaras lub peginterferonum beta-1a. W świetle danych NFZ, dotyczących funkcjonowania programu lekowego B.29 lekami zawierającymi peginterferon beta-1a w 2018 r. było leczonych 5 pacjentów w wieku 12-18 lat, a w pierwszym półroczu 2019 r. – 3. Reasumując, Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną peginterferon beta-1a w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29.</p>							
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 153/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku***</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną dimethylis fumaras w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że lek stosowany będzie wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <table border="1" data-bbox="411 1592 1444 1778"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1592 624 1653">Substancja czynna</th> <th data-bbox="624 1592 1098 1653">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EANs</th> <th data-bbox="1098 1592 1444 1653">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1653 624 1778" rowspan="2">dimethylis fumaras</td> <td data-bbox="624 1653 1098 1713">Tefidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg 14 kaps. kod EAN: 0646520415445</td> <td data-bbox="1098 1653 1444 1778" rowspan="2">leczenie pacjentów w wieku od 12 lat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1713 1098 1778">Tefidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg 56 kaps. kod EAN: 0646520415425</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada uznała za zasadne wprowadzenie zmian proponowanych przez Ministra Zdrowia w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w szczególności w zakresie obniżenia wieku pacjentów, u których można stosować leki zawierające substancję czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta-1a do 12 roku życia, pod warunkiem wprowadzenia do programu obowiązku stosowania leków zawierających substancję czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum u chorych od 12 do 18 roku życia, wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów dziecięcych, mających doświadczenie w leczeniu SM, oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii wyżej wymienionymi substancjami pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EANs	Wskazanie	dimethylis fumaras	Tefidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg 14 kaps. kod EAN: 0646520415445	leczenie pacjentów w wieku od 12 lat	Tefidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg 56 kaps. kod EAN: 0646520415425
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EANs	Wskazanie						
dimethylis fumaras	Tefidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg 14 kaps. kod EAN: 0646520415445	leczenie pacjentów w wieku od 12 lat						
	Tefidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg 56 kaps. kod EAN: 0646520415425							

Nr i data wydania	Opinie RP									
	<p>i skuteczności ich stosowania w tej grupie wiekowej oraz uzyskania pisemnej świadomej zgody na ich zastosowanie. W opinii dotyczącej modyfikacji programu Rada odnotowała, że nie określono wprawdzie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających substancje czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta-1a u dzieci od 12 roku życia, jednak niektóre krajowe towarzystwa neurologiczne uznają, że dzieci z SM w wieku <16 lat mogą być leczone wymienionymi wyżej substancjami, pod warunkiem wszakże, iż leczenie to będzie prowadzone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS. Należy odnotować brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania teryflunomidu, peginterferonu beta-1a i fumaranu dimetylu w populacji pediatrycznej. Dostępne dane pochodzą z nielicznych analiz retrospektywnych/badań obserwacyjnych/wczesnej fazy, jest więc niezwykle istotne, aby chorzy/ich opiekunowie mieli możliwość zapoznania się z aktualnym stanem wiedzy przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii.</p>									
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 154/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku ****</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonu beta-1a w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat, pod warunkiem, że lek stosowany będzie wyłącznie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <table border="1" data-bbox="411 685 1449 990"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 685 603 743">Substancja czynna</th> <th data-bbox="604 685 1118 743">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1120 685 1449 743">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 745 603 990" rowspan="4">Peginterferonum beta-1a</td> <td data-bbox="604 745 1118 806">Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201</td> <td data-bbox="1120 745 1449 990" rowspan="4">leczenie pacjentów w wieku od 12 lat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 808 1118 869">Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 871 1118 931">Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 934 1118 990">Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Uzasadnienie</u> Rada uznała za zasadne wprowadzenie zmian proponowanych przez Ministra Zdrowia w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w szczególności w zakresie obniżenia wieku pacjentów, u których można stosować leki zawierające substancje czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta-1a do 12 roku życia, pod warunkiem wprowadzenia do programu obowiązku stosowania leków zawierających substancje czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum u chorych od 12 do 18 roku życia, wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów dziecięcych, mających doświadczenie w leczeniu SM, oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii wyżej wymienionymi substancjami pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania w tej grupie wiekowej oraz uzyskania pisemnej świadomej zgody na ich zastosowanie. W opinii dotyczącej modyfikacji programu Rada odnotowała, że nie określono wprawdzie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających substancje czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta-1a u dzieci od 12 roku życia, jednak niektóre krajowe towarzystwa neurologiczne uznają, że dzieci z SM w wieku <16 lat mogą być leczone wymienionymi wyżej substancjami, pod warunkiem wszakże, iż leczenie to będzie prowadzone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS. Należy odnotować brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania teryflunomidu, peginterferonu beta-1a i fumaranu dimetylu w populacji pediatrycznej. Dostępne dane pochodzą z nielicznych analiz retrospektywnych/badań obserwacyjnych/wczesnej fazy, jest więc niezwykle istotne, aby chorzy/ich opiekunowie mieli możliwość zapoznania się z aktualnym stanem wiedzy przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201	leczenie pacjentów w wieku od 12 lat	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie								
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201	leczenie pacjentów w wieku od 12 lat								
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg, 94 µg 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970									
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113									
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274									

Źródła: *https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_19_139_200511_o_106_dimethylis_fumaras_off_label_cykl_zacz.pdf
 **https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_19_140_200511_o_107_peginterferonum_beta-1a_off_label_cykl_zacz.pdf
 *** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_205_170612_opinia_153_dimethylis_fumaras_off_label.pdf
 ****https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/ORP/U_23_206_170612_opinia_154_peginterferonum_beta_1a_off_label.pdf [dostęp:17.02.2023 r.]

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Tecfidera (fumaran dimetylu) został zarejestrowany w populacji pediatrycznej i jest wskazany **do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych** z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), natomiast poprzednie opracowania dotyczyły populacji w wieku 12-18 lat. Stąd populacja dla której wskazanie pozostaje off-label obejmuje pacjentów w wieku 12 lat.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 22.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT OT.4321.69.2019 z 2020 roku dotyczącym oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych fumaranu dimetylu i peginterferonu beta-1a we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>;
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>;
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>;
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>;
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>;
- The Multiple Sclerosis Coalition: <http://ms-coalition.org/>;
- Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>;
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>
- Trip – <https://www.tripdatabase.com/> (multiple sclerosis, MS, PSM, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- Multiple Sclerosis, MS, Pediatric multiple sclerosis, PMS, Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, POMS, stwardnienie rozsiane, SM, pediatryczne stwardnienie rozsiane, PSM;
- european/international/world;
- guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden dokument kanadyjskich wytycznych CMSWG 2020 odnoszących się do postępowania w stwardnieniu rozsianym u dzieci (ang. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, POMS). W wytycznych zaleca się wczesne rozpoczęcie leczenia POMS terapiami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease modifying therapies, DMT), które są zarejestrowane do stosowania w populacji dorosłych. Leczone dzieci i młodzież ze stwardnieniem rozsianym powinny być kompleksowo monitorowane.

W ramach poprzedniego wyszukiwania odnaleziono jeden dokument NHS 2019¹, w którym zamieszczono informację, że terapie modyfikujące przebieg choroby (DMTs ang. disease modifying therapy) mogą być zastosowane u dzieci jedynie w przypadku, gdy:

- są zarejestrowane do stosowania u dzieci lub
- gdy mają rozpoznaną zalecaną dawkę, którą można zastosować u dzieci (podaną np. przez British National Formulary) lub
- gdy dziecko jest w wieku dojrzewania (leczenie dzieci w okresie dojrzewania z SM powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach).

Z wytycznych ABN 2015 i PTN 2016 oraz NHS 2019 przedstawionych w poprzednich raportach nr OT.434.21.2017 oraz OT.4321.69.2019 wynika, że większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Z reguły, pomimo braku badań, leki stosowane w populacji dorosłych, w tym Tecfidera (fumaran dimetylu) i Plegridy (peginterferon beta-1a), mogą być stosowane odpowiednio w populacji młodzieży w wieku 16-18 lat, a leczenie dzieci młodszych powinno odbywać się pod nadzorem neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.

¹ Źródło: NHS 2019 Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, National Health Service England 4.09.2018, updated 8.03.2019

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>CMSWG 2020 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dot. optymalizacji leczenia w stwardnieniu rozsianym</p> <p><u>Optymalizacja leczenia w pediatrycznym stwardnieniu rozsianym (ang. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, POMS)</u></p> <p>Zalecenie 16. Zaleca się wczesne leczenie POMS. Wszystkie terapie modyfikujące przebieg choroby DMT (ang. disease modifying therapies) zarejestrowane do stosowania w populacji dorosłych były stosowane w POMS i prawdopodobnie są skuteczne. Leczone dzieci i młodzież ze stwardnieniem rozsianym powinny być monitorowane kompleksowo, ze standardowym monitorowaniem zgodnie z zaleceniami dla konkretnych DMT.</p> <p>Wszystkie DMT były stosowane u pacjentów pediatrycznych, a skuteczność może być podobna do obserwowanej u dorosłych SM, ale do tej pory opublikowano tylko jedno prospektywne badanie III fazy. W tym badaniu fingolimod był bardziej skuteczny od interferonu β i miał profil bezpieczeństwa, który był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów. W badaniu stwierdzono większą częstość występowania napadów, dlatego oprócz standardowego monitorowania bezpieczeństwa fingolimodu zaleca się monitorowanie pod kątem zdarzeń podobnych do napadów. Jeśli stosowane są inne DMT, monitorowanie bezpieczeństwa stosowane u dorosłych powinno być dostosowane do pacjentów pediatrycznych. U wysokiego odsetka pacjentów pediatrycznych wystąpią nawroty po zastosowaniu interferonu-β lub octanu glatirameru, dlatego można rozważyć stosowanie terapii o wyższej skuteczności. Należy jednak zauważyć, że większość pacjentów będzie miała ciągłą aktywność choroby w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) nawet przy DMT o wyższej skuteczności, takim jak fingolimod.</p> <p>Nie wykazano wpływu obecnie stosowanych DMT na wzrost lub dojrzewanie. Zaleca się jednak, aby wzrost, masa ciała i etap dojrzewania były monitorowane co najmniej raz na 6 miesięcy podczas leczenia. Pacjentom należy doradzić, aby unikali czynników ryzyka (palenie tytoniu i otyłość); Istnieją pewne dane sugerujące, że otyłość wiąże się z gorszą odpowiedzią na interferony. Suplementacja witaminy D (maksymalnie do 4000 IU / dzień) jest zalecana zgodnie z zaleceniami MS Society of Canada. Regularne badania przesiewowe w kierunku zaburzeń poznawczych są zalecane ze względu na duże obciążenie dysfunkcją poznawczą w tej grupie wiekowej i większe ryzyko gorszych wyników poznawczych w późniejszym życiu. Kolejnym problemem jest długoterminowe bezpieczeństwo DMT o wyższej skuteczności, w szczególności wpływ leczenia na zmiany hormonalne i płodność oraz ryzyko wtórnych nowotworów złośliwych związanych z przewlekłą immunosupresją. Potrzebne są dodatkowe dane pochodzące z randomizowanych badań lub z rejestrów pacjentów dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności DMT w POMS.</p> <p><i>Siła zaleceń</i></p> <p>Nie przedstawiono.</p>

CMSWG – Canadian Multiple Sclerosis Working Group, DMT – disease modifying therapies, MRI – magnetic resonance imaging, POMS – pediatric onset multiple sclerosis, SM – multiple sclerosis

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu i peginterferon beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-22.02.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 24.04.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.69.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w wieku 12-18 lat dla peginterferonu beta-1a oraz 12 lat dla fumaranu dimetylu.²

Interwencja: fumaran dimetylu lub peginterferon beta-1a

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fumaranu dimetylu lub peginterferonu beta-1a w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono jedno pierwotne RCT CONNECT (Vermersch 2022) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z domięśniowym interferonem β -1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci. Należy zaznaczyć, że obejmuje ono szerszą populację niż oceniana tj. pacjentów w wieku 10-17 lat, jednak zdecydowano się je przedstawić z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań dot. skuteczności fumaranu dimetylu w populacji pacjentów w wieku 12 lat.

Nie odnaleziono badań klinicznych dot. skuteczności peginterferon beta-1a. W związku z powyższym do analizy włączono badanie obserwacyjne, w którym odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Plegridy u jednego pacjenta – Skarlis 2020 – jednoosrodkowe retrospektywne badanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa DMT stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów z POMS.

Należy zaznaczyć, że w toku wyszukiwania odnaleziono badania obserwacyjne dot. populacji pediatrycznej z MS jednak wyniki prezentowano łącznie tj. dla nowych DMT (w tym fumaran dimetylu) oraz DMT w postaci iniekcji (w tym peginterferon beta-1a) i nie było możliwe wyekstrahowanie danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla konkretnych substancji oraz charakterystyk pacjentów je stosujących.

CONNECT

Celem badania było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji fumaranu dimetylu (DMF) w porównaniu z domięśniowym interferonem β -1a (IFN β -1a) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z początkiem choroby w wieku dziecięcym (POMS). Badanie CONNECT było wieloosrodkowym, otwartym badaniem, z zaślepieniem oceniającego wyniki (ang. rater-blinded), prowadzonym w grupach równoległych z udziałem pacjentów z RRMS w wieku od 10 do poniżej 18 lat. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej DMF lub IFN β -1a.

W analizie statystycznej pacjentów podzielono na 3 podgrupy w zależności od wieku: od 10 do <13 lat, od 13 do <15 lat lub od 15 do <18 lat, jednak nie przedstawiono wyników otrzymanych dla poszczególnych subpopulacji. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

² Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Tecfidera (fumaran dimetylu) jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS).

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																
<p>CONNECT (Vermersch 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmę Biogen.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, z zaślepieniem oceniającego wyniki (ang. rater-blinded), otwarte, badanie kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z POMS w wieku od 10 do mniej niż 18 lat. Badanie trwające 96-tygodni odbywało się między sierpniem 2014 r. a listopadem 2020 r. Dane analizowano od stycznia do października 2021 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: IFNβ-1a 7,5 μg jednorazowo we wstrzyknięciu domięśniowym pierwszego dnia, a kolejne dawki zwiększano o 7,5 μg co tydzień przez 3 tygodnie, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 30 μg raz w tygodniu. Grupa B: DMF doustnie 120 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy dziennie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 10 do 17 lat, masa ciała 30 kg lub większa, rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) zgodnie z konsensusową definicją dziecięcej RRMS, która została później zmieniona na kryteria International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (2013) dla dziecięcego stwardnienia rozsianego, pacjenci mobilni, wynik w rozszerzonej skali niepełnosprawności (EDSS, ang. Expanded Disability Status Scale) wynosił od 0 do 5,5, pacjenci, którzy doświadczyli 1 lub więcej nawrotów w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub 2 lub więcej nawrotów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, z wcześniejszym obrazowaniem mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykazującym zmiany odpowiadające stwardnieniu rozsianemu lub zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego (Gd+) w ciągu ostatnich 6 tygodni. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stan przednowotworowy lub nowotwór złośliwy w wywiadzie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST) lub γ-glutamylotransferazy co najmniej 2-krotnie w stosunku do górnej granicy zakresu referencyjnego, brak nawrotu choroby w ciągu ostatnich 50 dni. <p><u>Liczba pacjentów N=150</u> Grupa IFNβ-1a: N=72 Grupa DMF: N=78</p> <p>Mediana wieku (zakres): 15 (10-17) lat; 101(67,3%) kobiet.</p> <p>Liczebność populacji w poszczególnych grupach wiekowych:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>IFNβ-1a n=72</th> <th>DMF n=78</th> <th>Łącznie n=150</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-12</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>13-14</td> <td>14</td> <td>18</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>15-17</td> <td>50</td> <td>53</td> <td>103</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	IFN β -1a n=72	DMF n=78	Łącznie n=150	10-12	8	7	15	13-14	14	18	32	15-17	50	53	103	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów wolnych od nowych (N) lub nowo powiększających się (NE) hiperintensywnych zmian w sekwencji T2 obrazowania MRI w 96. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowych <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba N lub NE hiperintensywnych zmian T2-zależnych MRI w 96. tygodniu oraz odsetek pacjentów bez nowej aktywności widocznej w MRI, progresja niepełnosprawności mierzona EDSS.
Wiek	IFN β -1a n=72	DMF n=78	Łącznie n=150																
10-12	8	7	15																
13-14	14	18	32																
15-17	50	53	103																

Skarlis 2022

Jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DMT w pierwszej linii leczenia u pacjentów z POMS. W badaniu wzięło udział 27 pacjentów pochodzenia greckiego, spełniających kryteria IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) z 2007 r. i/lub 2013 r. dla POMS. Pacjenci byli obserwowani w Oddziale Stwardnienia Rozsianego i Chorób Demielinizacyjnych (MSDDU) Pierwszego Oddziału Neurologicznego Szpitala Uniwersyteckiego

w Aeginition (Grecja) w okresie od 01.01.2010 r. do 31.12.2021 r. Monitorowanie odbywało się co 24 tygodnie. Aktywność w MRI definiowano jako pojawienie się co najmniej 1 nowej / nowo powiększającej się zmiany w sekwencji T2 ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu. Brak aktywności MRI lub eliminacja aktywności MRI zostały zdefiniowane jako zniknięcie poprzednich zmian. Średni wiek w momencie wystąpienia choroby wynosił $14,5 \pm 2,6$ lat (średnia \pm SD), natomiast średni wiek chorych w okresie rozpoczęcia leczenia DMT I linii wynosił $16,7 \pm 3,1$ roku. U wszystkich pacjentów rozpoznano postać rzutowo-remisyjną SM. Produkt leczniczy Plegridy zastosowano u jednego pacjenta.

3.2.1. Wyniki badań włączonych do przeglądu

CONNECT

Spośród 150 pacjentów, 103 ukończyło 96. tygodniowe leczenie. Odsetek pacjentów z POMS bez nowych lub nowo powiększających się zmian T2-zależnych po 96. tygodniach (wśród osób kończących badanie) wynosił 16,1% (95%CI: 8,0%-27,7%) dla DMF vs 4,9% dla IFN β -1a (95%CI: 0,6%-16,5%) w stosunku do wartości wyjściowej. Zaobserwowano, że więcej pacjentów pediatrycznych z POMS leczonych DMF było wolnych od nowych lub nowo powiększających się zmian T2-zależnych – odnotowano istotną statystycznie względną redukcję o 62,0% (95%CI: 37,9%-76,7%; $p < 0,001$) w grupie DMF względem IFN β -1a. Skorygowany roczny wskaźnik rzutów (ARR, ang. Adjusted Annualized Relapse Rate) wyniósł odpowiednio 0,24 (95%CI: 0,15-0,9) dla DMF vs 0,53 (95%CI: 0,33-0,84) dla IFN β -1a; ze stosunkiem częstości (ang. rate ratio) wynoszącym 0,46 (95%CI: 0,26-0,80; $p=0,006$) dla DMF w porównaniu z pacjentami leczonymi IFN β -1a.

74 pacjentów w grupie leczonej DMF (94,9%) i 69 pacjentów w grupie leczonej IFN β -1a (95,8%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs). Większość TEAE miała nasilenie łagodne (u 29 pacjentów [37,1%] otrzymujących DMF i 27 pacjentów [37,5%] otrzymujących IFN β -1a) lub umiarkowane (u 42 pacjentów [53,8%] otrzymujących DMF i 32 pacjentów [44,4%] otrzymujących IFN β -1a). Nawrót stwardnienia rozsianego był jedynym poważnym TESAE (ang. treatment-emergent serious adverse event) zgłoszonym przez ponad 1% pacjentów w obu grupach (13 pacjentów otrzymujących DMF [16,7%] i 18 pacjentów otrzymujących IFN β -1a [25,0%]).

Skarlis 2022

Spośród 27 pacjentów interferony stosowało 19 osób, w tym 1 pacjent stosował Plegridy. Średni wiek (SD) chorych w okresie rozpoczęcia leczenia DMT I linii wynosił $16,7 \pm 3,1$ roku (nie wskazano wieku poszczególnych pacjentów). Średni czas trwania terapii (SD) pegylovanym interferonem beta-1a wynosił 36 miesięcy.

W badaniu nie przedstawiono danych dot. skuteczności poszczególnych terapii, przedstawiono natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa w podziale na poszczególne produkty lecznicze. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia niepożądanego u pacjenta stosującego Plegridy oraz u dwóch pacjentów stosujących Tecfidera.

3.2.2. Informacje dodatkowe

Z uwagi na zawężenie populacji we wskazaniu rejestracyjnym tj. powyżej 13 lat względem populacji włączonej do badania CONNECT tj. w wieku 10-17 lat, przedstawiono fragment raportu z uzasadnieniem EMA.

EMA Assessment Report Tecfidera 2022

3.3.5 Dyskusja na temat farmakologii klinicznej – fragment

W raporcie EMA wskazano, iż ogólnie uważa się, że badanie 109MS202 (FOCUS) dostarczyło dodatkowych danych farmakokinetycznych u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, a zatem w subpopulacji populacji pediatrycznej badanej w badaniu 109MS306 (CONNECT).

Z badania 109MS202 nie pochodzą natomiast żadne dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <13 lat, jednocześnie dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane kliniczne dla tej subpopulacji dzieci i młodzieży z badania 109MS306 (tj. 7 pacjentów leczonych produktem Tecfidera i 8 pacjentów leczonych Avonexem). W związku z tym, teoretyczne rozważania podmiotu odpowiedzialnego, dotyczące tej bardzo młodej populacji dzieci i młodzieży, w tym porównywalna ekspresja i aktywność esterazy, dane farmakokinetyczne u osób dorosłych o bardzo małej masie ciała (do 34 kg) oraz porównywalny klirens u uczestników pediatrycznych i dorosłych, nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach. Z punktu widzenia bezpieczeństwa klinicznego nie można wykluczyć różnic w wydolności metabolicznej między pacjentami przed okresem dojrzewania w wieku od 10 do <13 lat w porównaniu z młodzieżą i dorosłymi. Aktualne stanowiska naukowe również podkreślają znaczenie zrównoważonej aktywacji czynnika Nrf2 (ang. Nuclear factor erythroid

2-related factor 2) dla prawidłowej homeostazy kości. W związku z tym, mimo że wpływ na tkankę kostną może nie mieć znaczenia klinicznego w populacji osób dorosłych z RRMS, jakiegokolwiek implikacje u pacjentów pediatrycznych (zwłaszcza u bardzo młodych dzieci i dzieci przed okresem dojrzewania) pozostają nieznane.

Podsumowując, brak danych farmakokinetycznych w subpopulacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do <13 lat w badaniu 109MS202 należy rozpatrywać w kontekście ograniczonych lub nawet brakujących danych klinicznych z badania 109MS306 w tej samej subpopulacji. Istotne aspekty bezpieczeństwa (np. ze względu na różnice w możliwościach układów metabolicznych) w tej grupie wiekowej muszą zostać potwierdzone przez dane kliniczne, dla których dane farmakokinetyczne zostałyby uznane za uzupełniające.

Wobec czego, podmiot odpowiedzialny zgodził się ograniczyć wskazanie do pacjentów pediatrycznych w wieku 13 lat i starszych.

3.3. Podsumowanie

Zgodnie z aktualną ChPL Tecfidera (fumaran dimetylu) jest zarejestrowany w populacji pediatrycznej i jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Dowody z dwóch badań klinicznych pozwoliły na rejestrację leku Tecfidera w ww. wskazaniu tj. badanie II fazy FOCUS (przytoczone w poprzednim raporcie nr OT.4321.69.2019) oraz badanie RCT CONNECT (przedstawione w niniejszym raporcie). Z uwagi na rejestrację leku w populacji dzieci w wieku 13-17 lat wyszukiwanie dowodów dla fumaranu dimetylu ograniczono do populacji w wieku 12 lat.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań dot. skuteczności fumaranu dimetylu w populacji w wieku 12 lat, wobec czego zdecydowano się przedstawić badanie RCT CONNECT (Vermersch 2022) obejmujące szerszą populację niż oceniana tj. pacjentów w wieku 10-17 lat (N=150) i oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo DMF w porównaniu z IFN β -1a. W badaniu CONNECT wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji i nie przedstawiono danych z uwzględnieniem poszczególnych grup wiekowych. Liczba pacjentów w wieku 10-12 lat wynosiła 15, zatem stanowiła 10% populacji ogółem. W badaniu odnotowano, iż więcej pacjentów z POMS leczonych DMF było wolnych od nowych lub nowo powiększających się zmian T2-zależnych – odnotowano istotną względną redukcję o 62,0% (95% CI, 37,9%-76,7%; p<0,001) w grupie DMF względem IFN β -1a. Również skorygowany ARR był niższy wśród pacjentów stosujących DMF w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonem β -1a. Liczba zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) była zbliżona w grupach DMF i IFN β -1a i wystąpiła u odpowiednio u 74 (94,9%) pacjentów leczonych DMF i u 69 (95,8%) w grupie IFN β -1a.

Warto zauważyć, że pomimo iż badanie CONNECT dot. populacji w wieku 10-17 lat to EMA zawęziła wskazanie rejestracyjne do populacji w wieku powyżej 13 lat z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w subpopulacji dzieci w wieku 10-12 lat.

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności peginterferon beta-1a w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku 12-18 lat. Zdecydowano więc o włączeniu do analizy jednoośrodkowego retrospektywnego badania Skarlis 2022 dot. skuteczności i bezpieczeństwa DMT stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów z POMS, w którym odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Plegridy u jednego pacjenta. Podczas 36 miesięcznej terapii produktem leczniczym Plegridy nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Warto zauważyć, że w trakcie wyszukiwania odnaleziono również informacje dotyczące 2 badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej odnoszące się do skuteczności peginterferonu beta-1a, z których jedno badanie zostało przerwane, natomiast drugie nadal trwa:

- NCT03870763: „A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel Group Study in Pediatric Subjects Aged 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017 for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis”³. Podjęto decyzję o przerwaniu badania z uwagi na długoterminowe trudności związane z włączeniem pacjentów oraz zmianach w zakresie badań dot. dzieci z SM tj. brak wsparcia dla badań kontrolowanych placebo. Decyzja o przerwaniu badania nie była oparta na obawach dotyczących bezpieczeństwa.
- NCT03958877: „An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03870763> [dostęp: 28.02.2022 r.]

Years for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension”⁴.
Przewidywana data zakończenia badania: 5 listopada 2029 r.

W poprzednich raportach Agencji nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peginterferonu beta-1a w ocenianym wskazaniu. W raporcie nr OT.4321.69.2019 dla fumaranu dimetylu przedstawiono badanie FOCUS, które obejmowało populację w wieku 13-17 lat z SM (N=22). Z uwagi na to, że fumaran dimetylu został zarejestrowany ww. wskazaniu w niniejszym raporcie nie odniesiono się do wyników tego badania.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03958877> [dostęp: 28.02.2022 r.]

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Skarlis 2022 Skarlis, Charalampos, et al. "First-line disease modifying treatments in pediatric-onset multiple sclerosis in Greece: Therapy initiation at more advanced age is the main cause of treatment failure, in a retrospective observational study, with a cohort from a single Multiple Sclerosis Center." *Neurological Sciences* (2022): 1-9. [First-line disease modifying treatments in pediatric-onset multiple sclerosis in Greece: therapy initiation at more advanced age is the main cause of treatment failure, in a retrospective observational study, with a cohort from a single Multiple Sclerosis Center | SpringerLink](#) [dostęp: 22.02.2023 r.]
- Vermersch 2022 Vermersch, P., Scaramozza, M., Levin, S., Alroughani, R., Deiva, K., Pozzilli, C., ... & Maghzi, A. H. (2022). Effect of dimethyl fumarate vs interferon β -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 5(9), e2230439-e2230439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36169959/> [dostęp: 20.02.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne

- CMSWG 2020 Freedman, Mark S., et al. "Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS working group recommendations." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 47.4 (2020): 437-455. <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/treatment-optimization-in-multiple-sclerosis-canadian-ms-working-group-recommendations/6F71BA9F915D7AC1228BBB52EF3B8AD7> [dostęp: 24.02.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Plegridy Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.03.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]
- ChPL Tecfidera Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera (data ostatniej aktualizacji przez EMA 21.12.2022 r.) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dimethyl-fumarate-teva> [dostęp: 20.02.2023 r.]
- EMA Assessment Report Tecfidera 2022 European Medical Agency 22 April 2022 EMA/CHMP/260961/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report TECFIDERA International non-proprietary name: dimethyl fumarate Procedure No. EMEA/H/C/002601/II/0073 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecfidera-h-c-2601-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 27.02.2023 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków refundowanych w programie lekowym B.29

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ramach PL B.29 zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
1160.0, Alemtuzumab							
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	28 288,31	29 702,73	29 702,73	bezpłatny	0
1200.0, Kladrybina							
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9 345,24	9 812,50	9 812,50	bezpłatny	0
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	37 380,96	39 250,01	39 250,01	bezpłatny	0
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	56 071,44	58 875,01	58 875,01	bezpłatny	0
1145.0, Fumaran dimetylu							
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 szt.	00646520415445	1 021,68	1 072,76	1 072,76	bezpłatny	0
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 szt.	00646520415452	4 086,72	4 291,06	4 291,06	bezpłatny	0
1105.0, Fingolimod							
Gaxenim, kaps. twarde, 0,5 mg	28 szt.	03830070471786	2 700,00	2 835,00	2 835,00	bezpłatny	0
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 szt.	05909990856480	5 092,06	5 346,66	2 835,00	bezpłatny	0
1061.0, Glatirameri acetat							
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strzyk.	05909990017065	2 970,00	3 118,50	2 447,17	bezpłatny	0
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382	2 970,00	3 118,50	2 097,57	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2 330,64	2 447,17	2 447,17	bezpłatny	0
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	1 998,00	2 097,90	2 097,57	bezpłatny	0
1024.5, Interferonum beta 1b							
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2 317,68	2 433,56	2 433,56	bezpłatny	0
1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg							
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2 928,68	3 075,11	3 075,11	bezpłatny	0
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2 928,68	3 075,11	3 075,11	bezpłatny	0
1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg							
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3 470,04	3 643,54	3 643,54	bezpłatny	0
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3 470,04	3 643,54	3 643,54	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDS [zł]
1116.0, Natalizumab							
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6 156,00	6 463,80	6 463,80	bezpłatny	0
1201.0, Okrelizumab							
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05902768001174	22 499,64	23 624,62	2 3624,62	bezpłatny	0
1257.0, Ofatumumab							
Kesimpta, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	1 wstrz.	07613421040123	5 997,62	6 297,50	6 297,50	bezpłatny	0
1256.0, Ozanimod							
Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	7 szt. (4 x 0,23 mg + 3 x 0,46mg)	07640133688220	1 397,24	1 467,10	1 467,10	bezpłatny	0
Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg	28 szt.	07640133688237	5 588,96	5 868,41	5 868,41	bezpłatny	0
1074.3, Peginterferonum beta-1a							
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3 075,12	3 228,88	3 228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3 075,12	3 228,88	3 228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3 075,12	3 228,88	3 228,88	bezpłatny	0
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3 228,88	3 228,88	bezpłatny	0
1259.0, Ponesimod							
Ponvory, tabl. powl., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	14 szt. (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)	05413868120363	578,67	607,60	607,60	bezpłatny	0
Ponvory, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05413868120370	3 904,31	4 099,53	4 099,53	bezpłatny	0
1258.0, Siponimod							
Mayzent, tabl. powl., 0,25 mg	12 szt.	07613421024598	712,80	748,44	748,44	bezpłatny	0
Mayzent, tabl. powl., 0,25 mg	120 szt.	07613421034931	7 128,00	7 484,40	7 484,40	bezpłatny	0
Mayzent, tabl. powl., 2 mg	28 szt.	07613421024581	6 652,80	6 985,44	6 985,44	bezpłatny	0
1159.0, Teryflunomid							
Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2 991,60	3 141,18	3 141,18	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Multiple Sclerosis"	99534
#2	Multiple Sclerosis[Title/Abstract]	89411
#3	MS[Title/Abstract]	423440
#4	Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]	481
#5	"Multiple Sclerosis"[MeSH]	68801
#6	"Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]	473832
#7	Dimethyl Fumarate[Title/Abstract] OR "Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract] OR TECFIDERA[Title/Abstract] OR "TECFIDERA"[Title/Abstract]	1482
#8	peginterferon beta-1a OR "peginterferon beta-1a" OR Plegridy OR "Plegridy"	108
#9	((("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (((Dimethyl Fumarate[Title/Abstract] OR ("Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract])) OR (TECFIDERA[Title/Abstract]) OR ("TECFIDERA"[Title/Abstract]))) AND (((peginterferon beta-1a) OR ("peginterferon beta-1a")) OR (Plegridy)) OR ("Plegridy"))	22
#10	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract] AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields])	4056976
#11	"metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]	256418
#12	("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]	3222705
#13	(((((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract] AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]) OR ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]))	7004783
#14	(((((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract] AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]) OR ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND (((("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (((Dimethyl Fumarate[Title/Abstract] OR ("Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract])) OR (TECFIDERA[Title/Abstract]) OR ("TECFIDERA"[Title/Abstract]))) AND (((peginterferon beta-1a) OR ("peginterferon beta-1a")) OR (Plegridy)) OR ("Plegridy"))	11
#15	(((((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract] AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control	7

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	groups[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask*" [Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) AND (((("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (((Dimethyl Fumarate[Title/Abstract]) OR ("Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract]) OR (TECFIDERA[Title/Abstract]) OR ("TECFIDERA"[Title/Abstract]))) AND (((peginterferon beta-1a) OR ("peginterferon beta-1a")) OR (Plegridy) OR ("Plegridy")))) from 2020/4/24 – 2023/2/21	
#16	(((("study*" [All Fields] OR "trial*" [All Fields] OR "trail*" [All Fields] OR "experiment*" [Title/Abstract]) AND ("controlling" [All Fields] OR "controllability" [All Fields] OR "controllable" [All Fields] OR "controllably" [All Fields] OR "controller" [All Fields] OR "controller s" [All Fields] OR "controllers" [All Fields] OR "controlling" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prevention and control" [MeSH Subheading] OR ("prevention" [All Fields] AND "control" [All Fields]) OR "prevention and control" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "control groups" [MeSH Terms] OR ("control" [All Fields] AND "groups" [All Fields]) OR "control groups" [All Fields] OR "random*" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask*" [Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR ("metaanalysis" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (("systematic" [Title] AND "Review" [Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND (((("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (((Dimethyl Fumarate[Title/Abstract]) OR ("Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract]) OR (TECFIDERA[Title/Abstract]) OR ("TECFIDERA"[Title/Abstract]))) AND (((peginterferon beta-1a) OR ("peginterferon beta-1a")) OR (Plegridy) OR ("Plegridy")))) Adolescent: 13-18 years, from 2020/4/24 – 2023/2/21	0
#17	(((("study*" [All Fields] OR "trial*" [All Fields] OR "trail*" [All Fields] OR "experiment*" [Title/Abstract]) AND ("controlling" [All Fields] OR "controllability" [All Fields] OR "controllable" [All Fields] OR "controllably" [All Fields] OR "controller" [All Fields] OR "controller s" [All Fields] OR "controllers" [All Fields] OR "controlling" [All Fields] OR "controls" [All Fields] OR "prevention and control" [MeSH Subheading] OR ("prevention" [All Fields] AND "control" [All Fields]) OR "prevention and control" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "control groups" [MeSH Terms] OR ("control" [All Fields] AND "groups" [All Fields]) OR "control groups" [All Fields] OR "random*" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask*" [Title/Abstract]) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR ("metaanalysis" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (("systematic" [Title] AND "Review" [Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) AND (((("Multiple Sclerosis" OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR "Multiple Sclerosis"[MeSH]) AND (((Dimethyl Fumarate[Title/Abstract]) OR ("Dimethyl Fumarate"[Title/Abstract]) OR (TECFIDERA[Title/Abstract]) OR ("TECFIDERA"[Title/Abstract]))) AND (((peginterferon beta-1a) OR ("peginterferon beta-1a")) OR (Plegridy) OR ("Plegridy")))) Adolescent: 13-18 years, Child: 6-12 years, from 2020/4/24 – 2023/2/21	0

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 22.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	multiple sclerosis.ab,kw,ti.	134519
#2	multiple, sclerosis.ab,kw,ti.	134519
#3	MS.ab,kw,ti.	545794
#4	1 or 2 or 3	597462
#5	Dimethyl Fumarate.ab,kw,ti.	3430
#6	exp dimethyl fumarate/	1773
#7	PLEGRIDY.ab,kw,ti.	33
#8	5 or 6 or 7	4521
#9	peginterferon beta-1a.ab,kw,ti.	251
#10	exp peginterferon beta-1a/	682
#11	TECFIDERA.ab,kw,ti.	194
#12	9 or 10 or 11	884
#13	4 and 8	3470

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	4 and 12	738
#15	13 or 14	3914
#16	exp "systematic review"/	420116
#17	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	437432
#18	16 or 17	576496
#19	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	948822
#20	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	6768916
#21	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	12756274
#22	19 or 20 or 21	15715032
#23	18 or 22	15,920,966
#24	15 and 23	2626
#25	limit 24 to yr="2020 – 2023"	1248
#26	exp adolescent/	1590010
#27	exp child/	2653976
#28	25 and 26	49
#29	25 and 27	57
#30	28 or 29	79
#31	exp young adult/	496721
#32	25 and 31	39
#33	28 or 29 or 32	114

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11789
#2	(Sclerosis, Multiple):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12041
#3	(MS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21823
#4	#1 or #2 or #3	26842
#5	(peginterferon beta-1a):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114
#6	(PLEGRIDY):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#7	#5 or #6	119
#8	(Dimethyl Fumarate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	492
#9	(Tecfidera):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
#10	#8 or #9	495
#11	#4 and #7	115
#12	#4 and #10	422
#13	#7 or #10	609
#14	#13 and #4	532
#15	#13 and #4 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Feb 2023	96
#16	MeSH descriptor: [Review] explode all trees	2
#17	(review):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89442
#18	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	113
#19	("randomized control trial"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	623160
#20	#16 or #17	89442

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	#18 or #19	623160
#22	#20 or #21	656776
#23	#15 and #22	67
#24	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	70587
#25	("child"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	171963
#26	#24 or #25	171963
#27	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	121346
#28	("adolescent"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156975
#29	#27 or #28	156975
#30	#23 and #29	2