

**Fumaran dimetylu (Tecfidera®)  
w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej  
stwardnienia rozsianego  
Analiza problemu decyzyjnego**

Alicja Wójcik, Dominik Golicki, Maciej Niewada



Warszawa

2014



**Autorzy raportu:**

- mgr inż. Alicja Wójcik, dr n. med. Dominik Golicki, dr n. med. Maciej Niewada - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Maciej Niewada

[maciej.niewada@healthquest.pl](mailto:maciej.niewada@healthquest.pl)

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

[tel./fax +48 22 468 05 34](tel:+48224680534), [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland

Tel: + 48 22 351 51 04

Fax: +48 22 351 51 01

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

Cezary Glogowski

Head of Public Affairs

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland

Tel: + 48 22 351 51 04

Fax: +48 22 351 51 01

Cell: +48 504 110 092

Email: [cezary.glogowski@biogenidec.com](mailto:cezary.glogowski@biogenidec.com)



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Patogeneza i etiologia.....	11
2.4 Objawy.....	12
2.5 Przebieg choroby i rokowanie.....	13
2.6 Diagnostyka.....	14
2.7 Leczenie.....	16
<b>3 Interwencja – Fumaran dimetylu (Tecfidera®)</b> .....	<b>24</b>
3.1 Wskazania.....	24
3.2 Dawkowanie.....	25
3.3 Przeciwwskazania.....	25
3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	25
3.5 Działania niepożądane.....	25
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego.....	26
<b>4 Komparatory</b> .....	<b>28</b>
4.1 Interferon beta-1a.....	29
4.1.1 Wskazania.....	30
4.1.2 Dawkowanie.....	30
4.1.3 Przeciwwskazania.....	31
4.1.4 Działania niepożądane.....	32
4.2 Interferon beta-1b.....	35
4.2.1 Wskazania.....	35
4.2.2 Dawkowanie.....	36
4.2.3 Przeciwwskazania.....	36

---

4.2.4	Działania niepożądane.....	37
4.3	Octan glatirameru.....	40
4.3.1	Wskazania.....	40
4.3.2	Dawkowanie.....	40
4.3.3	Przeciwwskazania.....	41
4.3.4	Działania niepożądane.....	41
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Rekomendacje innych agencji HTA.....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie.....</b>	<b>54</b>
8.1	Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach programów lekowych terapii stwardnienia rozsianego.....	55
<b>9</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO.....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>60</b>
10.1	Skala EDSS.....	60
<b>SPIS TABEL.....</b>		<b>62</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>		<b>63</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (ang. <i>American Academy of Neurology</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMSP	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego (ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> )
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
NAB	Przeciwciała neutralizujące (ang. <i>Neutralising AntiBodies</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
NMSS	Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego (ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> )
PPSM	Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. <i>Primary Progressive MS</i> )
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
RRSM	Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (ang. <i>Relapsing-Remitting MS</i> )
SM	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )
SPSM	Postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. <i>Secondary Progressive SM</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO<sup>1</sup>:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

---

<sup>1</sup> PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *Sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, o podłożu autoimmunologicznym. Ze względu na postępujący i przewlekły charakter choroby, prowadzący do niepełnosprawności pacjentów, stwardnienie rozsiane stanowi poważny problem społeczny.

### 2.2 Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane zazwyczaj występuje pomiędzy 20. a 40. rokiem życia i dwukrotnie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Na częstość występowania choroby wpływa w dużym stopniu tło etniczne populacji. Najbardziej narażone na zachorowanie są osoby wywodzące się z północnej i centralnej Europy.<sup>1</sup> Według statystyk opublikowanych przez WHO w 2013 roku na świecie na SM choruje 2,3 mln osób (30/100 tys. osób). Najwyższa chorobowość stwardnienia rozsianego w 2013 r. była obserwowana w Ameryce Północnej 140/100 tys. osób oraz w Europie 108/100 tys. osób, a najniższa w Afryce Subsaharyjskiej i Wschodniej Azji, odpowiednio 2,1 i 2,2 na 100 tys. mieszkańców. Analizując chorobowość stwardnienia rozsianego w poszczególnych państwach najwyższą wartość odnotowano w Szwecji 189/100 tys. osób, a najniższą w Albanii - 22/100 tys. osób.<sup>2</sup>

Zapadalność na stwardnienie rozsiane różni się w zależności od szerokości geograficznej. Analizując obszar obu Ameryk najwyższą zapadalność na SM (>8/100 tys.) odnotowano w Kanadzie, natomiast najniższą (0-2,0/100 tys.) odnotowano w Ameryce Środkowej (Martynika, Gwadelupa, Panama) oraz w Argentynie (Patagonia).<sup>3</sup> Wg danych z 2008 r. rocznie w Europie diagnozuje się 3,8 nowych przypadków stwardnienia rozsianego na 100 tys. mieszkańców.<sup>4</sup>

W Polsce współczynnik chorobowości stwardnienia rozsianego w 2008 r. wynosił 120 na 100 tys. osób (ok. 45 tys. osób w skali kraju). Ten wynik plasował Polskę w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata.<sup>5</sup> Dane przedstawione w dokumencie „Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008” Ministerstwa Zdrowia wskazują na jeszcze większą chorobowość wynoszącą ok. 150 przypadków na 100 tys. mieszkańców.<sup>6</sup> Zgodnie z wynikami badania Barometr SM z 2013 w Polsce jest ok. 45 000 osób chorych na SM.<sup>7</sup> Roczna zapadalność stwardnienia rozsianego w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. mieszkańców.<sup>8</sup>

W latach 2008-2009 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badania pilotażowe, w którym analizowano aspekty epidemiologiczne SM. Badaną próbę stanowiło 3881 pacjen-

tów w wieku śr. 40,7 (SD=11,1) lat, w tym 2494 kobiet (70%) oraz 1030 mężczyzn (30%). Wyniki badania wskazują, że największe ogniska epidemiologiczne występują w Polsce w województwach lubelskim, wielkopolskim i zachodniopomorskim. Średni czas trwania choroby wynosił 10,2 (SD=8,8) roku, a od wystąpienia pierwszych objawów do pełnego rozpoznania mijało średnio 2,6 roku.<sup>9</sup>

W Tab. 1, Tab. 2 i Tab. 3 zestawiono dane epidemiologiczne dt. stwardnienia rozsianego w Polsce (odpowiednio – chorobowości, liczby chorych, zapadalności).

**Tab. 1. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce (opracowanie własne).**

Chorobowość	Region geograficzny	Źródło
150 / 100 000	Polska	Ministerstwo Zdrowia 2007 <sup>10</sup>
57,29 / 100 000	Lublin	Lobińska 2004 <sup>11</sup>
10,97 / 100 000	powiat Kępno	Wender 1985 <sup>12</sup>
124,41 / 100 000	powiat Gniezno	Wender 1985, Wender 1985b <sup>13</sup>
36,5 / 100 000	Bydgoszcz	Cendrowski 1964 <sup>14</sup>
69,19 / 100 000	Szczecin	Potemkowski 1994 <sup>15</sup>
55,32 / 100 000	Szczecin	Potemkowski 1995 <sup>16</sup>
27,90 / 100 000	Warszawa	Cendrowski 1964 <sup>14</sup>
28,57 / 100 000	Pruszków	Cendrowski 1965 <sup>17</sup>
167 / 100 000	Polska	Zaborski 2000 <sup>18</sup>
120 / 100 000	Polska	WHO <sup>19</sup>

**Tab. 2. Zestawienie danych o liczbie chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce.**

Liczba chorych na SM w Polsce	Źródło
60 000	Ministerstwo Zdrowia 2007 <sup>10</sup>
40 000	Opis Programu Terapeutycznego „Leczenie preparatem natalizumab (Tysabri) chorych ze stwardnieniem rozsianym o wysokim ryzyku szybkiego postępu niepełnosprawności” opracowanego przez Prof. dr n. med. Danutę Gryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii; Stanowisko RK AOTM 2010 <sup>20</sup>

**Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce (opracowanie własne).**

Zapadalność na SM	Region geograficzny	Źródło
1,5 do 3,7 / 100 000	Polska	Cendrowski 1993 <sup>21</sup> Opinia RP AOTM 2012 <sup>22</sup>
3,8 / 100 000	Europa	WHO <sup>19</sup>
2,5 / 100 000	Świat	WHO <sup>19</sup>

### 2.3 Patogeneza i etiologia

Mechanizmy leżące u podstaw stwardnienia rozsianego nie zostały w pełni poznane. Uważa się, że w podatności na wystąpienie SM duże znaczenie ma podłoże genetyczne, najprawdopodobniej różniące się w poszczególnych populacjach. W badaniach wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia i u dwuzygotycznych bliźniaków jest 15-25 razy większe niż w populacji ogólnej.<sup>23</sup> Dotychczas związek z chorobą zdołano bezspornie wykazać jedynie w przypadku alleli układu MHC klasy II (występujących na chromosomie 6, przede wszystkim z haplotypem DRB\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602.<sup>24</sup>

Kolejnym kluczowym składnikiem procesu patologicznego w SM jest układ immunologiczny, a w szczególności takie jego składowe, jak autoreaktywne limfocyty T, komórki o charakterze regulatorowym oraz cytokiny i chemokiny prozapalne. Reakcja układu immunologicznego, wywołana w momencie zapoczątkowania procesu demielinizacji, skierowana jest przeciwko elementom centralnego układu nerwowego: mielinie i produkującym ją oligodendrocytom, a nawet samym komórkom układu nerwowego – aksonom. Uznaje się, że za zniszczenia w obrębie substancji białej mózgu i rdzenia kręgowego odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna T-zależna. Natomiast w obrębie substancji szarej za zniszczenia odpowiada prawdopodobnie humoralna odpowiedź immunologiczna, w której główną rolę odgrywają limfocyty B.<sup>25</sup>

W patogenezie SM rozważa się także wpływ czynników środowiskowych. Ze względu na największą częstość choroby w krajach zlokalizowanych na dużych szerokościach geograficznych, zwykle uprzemysłowionych i o dużym poziomie rozwoju ekonomicznego, zakłada się, że na różnice w ryzyku zachorowania na SM mogą wpływać: czynniki klimatyczne oraz ekspozycja na powszechne patogeny dziecięce.

Wyzwalanie zmian prowadzących do rozwoju demielinizacji w OUN przypisuje się także infekcji nieznanym czynnikiem zakaźnym (wirusy, bakterie). Jednak dotąd nie udało się zidentyfikować patogenu związanego bezsprzecznie z wystąpieniem choroby.<sup>23</sup>

## 2.4 Objawy

Stwardnienie rozsiane cechuje wieloogniskowy przebieg choroby, o bardzo zróżnicowanych objawach klinicznych. Charakterystyczne jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, co jest wynikiem dynamiki procesu chorobowego, powodującego uszkodzenie różnych obszarów OUN w różnym czasie.<sup>27</sup> Wśród najczęściej występujących objawów wyróżnia się:

- zaburzenia widzenia (ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenie czynności mięśni okoruchowych);
- zaburzenia czucia (zaburzenia czucia w obrębie kończyn, twarzy; parestezje, objaw Lhermitte'a);
- objawy piramidowe (niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego, wygórowane odruchy ścięgniste, dodatni objaw Babińskiego);
- objawy mózdkowe (ataksja kończyn dolnych i tułowia, drżenie głowy, dyzartria, nieukładowe zawroty głowy);
- ból;
- zaburzenia funkcji poznawczych (znaczne krótkoterminowe pogorszenie zdolności zapamiętywania, skupiania uwagi i spowolnienie operacji myślowych, zaburzenia mowy lub wzrokowo-przestrzenne, otępienie);
- zaburzenia psychiczne (depresja, afekt labilny);
- zmęczenie;
- zaburzenia oddawania moczu i stolca;
- zaburzenia czynności seksualnych.<sup>27</sup>

Wraz z postępowaniem choroby objawy utrwalają się i pogłębiają, pojawiają się też nowe symptomy. Wystąpienie nowego lub nasilenie już istniejącego objawu, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu chorego o min. 1 pkt w skali EDSS (rozszerzona skala stanu niepełnosprawności), definiuje się jako rzut choroby.

Stopień zaawansowania choroby ocenia się na podstawie występujących objawów klinicznych, określając poziom niepełnosprawności pacjenta. Najbardziej rozpowszechnionym narzędziem stosowanym w tym celu jest skala EDSS (aneks 10.1).<sup>26</sup> Skala opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Obserwacje są oceniane w skali od 1 do 10 w każdym z następujących układów czynnościowych (FS): układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza i jelita grubego, wzrok, sprawność umysłowa. Im wyższy wynik skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta, od 0 – stan normalny do 10 – zgon z powodu SM.

## 2.5 Przebieg choroby i rokowanie

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby rozróżnia się następujące postaci choroby:

- rzutowo-remisyjną (Relapsing-Remitting SM, RRSM),
- pierwotnie postępującą (Primary Progressive SM, PPSM),
- wtórnie postępującą (Secondary Progressive SM, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami.<sup>27</sup>

Stwardnienie rozsiane w zdecydowanej większości przypadków zaczyna się od postaci RRSM (ok 80%). Postać ta charakteryzuje się występowaniem nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących określanymi jako rzuty choroby.<sup>28</sup> Objawy choroby mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty choroby powodują stopniowe, charakterystyczne dla tej choroby, narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić w postać wtórnie postępującą (SPSM), cechującą się (podobnie jak PPSM) brakiem wyraźnych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym nasilaniem się objawów neurologicznych i narastaniem niepełnosprawności.<sup>27</sup>

Istnieje kilka postaci choroby odbiegających od jej typowego przebiegu. Należą do nich:

- łagodna postać SM, którą definiuje się jako niepowodującą istotnych zaburzeń funkcji neurologicznych w ciągu 15 lat od początku choroby,
- choroba Schidera, charakteryzująca się gwałtownym postępem i szybkim rozwojem ciężkich objawów neurologicznych w ciągu kilku-kilkunastu tygodni,
- choroba Devica, objawiająca się paraparezą spastyczną i zaburzeniami widzenia; przebiegająca pod postacią dość często nawracających rzutów.<sup>28</sup>

Korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze w SM przedstawiono w Tab. 4.

**Tab. 4. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozsianym.**<sup>27,29</sup>

Korzystne czynniki rokownicze	Niekorzystne czynniki rokownicze
Normalny obraz MRI mózgu	Poważne zmiany widoczne na MRI mózgu
Mało nasilone i przemijające objawy początkowe	Postać choroby pierwotnie i wtórnie postępująca
Długi czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych objawów	Postać choroby przewlekle postępująca
Długi czas do drugiego rzutu	Wysoka częstość nawrotów w ciągu pierwszych 5 lat
Brak dowodów niepełnosprawności po 5 latach	Znaczna niepełnosprawność po 5 latach

Młodszy wiek w momencie wystąpienia choroby

Starszy wiek w momencie wystąpienia choroby

## 2.6 Diagnostyka

W kryteriach diagnostycznych stwardnienia rozsianego uwzględnia się dwa elementy – wieloogniskowość procesu chorobowego (rozsianie w przestrzeni) oraz jego wieloczasowe występowanie (rozsianie w czasie). Spełnienie tych warunków umożliwia pełne rozpoznanie SM. Ta zasada jest podstawą aktualnie obowiązujących kryteriów rozpoznania choroby, tak zwanych kryteriów McDonalda (Tab. 5).

Według powyższych kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania choroby:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych),
- nie SM (istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM),
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria są spełnione).<sup>30</sup>

W przypadku niejednoznacznego rozpoznania wymagana jest weryfikacja w badaniach dodatkowych, do których zaliczamy:

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI); ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM,
- badanie potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebycia zapalenia nerwu wzrokowego.<sup>27</sup>

**Tab. 5. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda (wersja zaktualizowana w roku 2010).<sup>30</sup>**

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
<p>≥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</p>	<p>nie są wymagane</p>

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
<p>≥2 rzuty; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko</p>	<p>lokalizacyjne rozszanie zmian ustalone na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥1 ogniska na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym); lub</li> <li>-oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN</li> </ul>
<p>1 rzut; obiektywne dane wskazujące na ≥2 ogniska</p>	<p>czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub</li> <li>- nowego ogniska (nowych ognisk) na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe, uwidocznionych w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub</li> <li>- oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny</li> </ul>
<p>1 rzut; obiektywne dane kliniczne wskazujące na 1 ognisko (odosobniony zespół kliniczny)</p>	<p>lokalizacyjne i czasowe rozszanie zmian ustalone na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w odniesieniu do lokalizacyjnego rozszania zmian             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ≥1 ogniska na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych w ≥2 z 4 obszarów OUN typowych dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe, w rdzeniu kręgowym); lub</li> <li>b) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN</li> </ol> </li> <li>2) w odniesieniu do czasowego rozszania zmian             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) równoczesnego występowania ognisk ze wzmocnieniem i bez wzmocnienia kontrastowego niezależnie od czasu wykonania badania MR; lub</li> <li>b) nowego (nowych) ogniska (ognisk) na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i/lub wykazujących wzmocnienie kontrastowe uwidocznione w kolejnym badaniu MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania referencyjnego; lub</li> <li>c) oczekiwanie na kolejny rzut kliniczny</li> </ol> </li> </ol>
<p>postępujące skrycie objawy neurologiczne przemawiające za SM (pierwotnie postępująca postać SM)</p>	<p>postępowanie objawów przez rok (ustalone retrospektywnie lub prospektywnie); oraz spełnione ≥2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w mózgu na podstawie ≥1 ogniska na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych w ≥1 lokalizacji typowej dla SM (okołokomorowe, przylegające do komory mózgowej, podnamiotowe)</li> <li>2) dane wskazujące na lokalizacyjne rozszanie zmian w rdzeniu kręgowym na podstawie ≥2 ognisk na obrazach T<sub>2</sub>-zależnych rdzenia kręgowego</li> <li>3) dodatni wynik badań PMR (prążki oligoklonalne stwierdzone w badaniu metodą ogniskowania izoelektrycznego i/lub zwiększony wskaźnik IgG)</li> </ol>

## 2.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających rekomendacje dotyczące terapii stwardnienia rozsianego przedstawiono w Tab. 6. W chwili obecnej (stan na 27.05.2014) przygotowywane są wytyczne NICE dotyczące stosowania fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS.<sup>36</sup>



**Tab. 6. Zestawienie dokumentów zawierających odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w RRSM.**

Nazwa organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Referencja
Polskie Towarzystwo Neurologiczne	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2012	31
National Institute for Clinical Excellence, NICE	Ogólne wytyczne postępowania w SM	2003	32
	Stosowanie natalizumabu w terapii RRSM	2007	33
	Stosowanie fingolimodu w terapii RRSM	2012	34
	Stosowanie teryflunomidu w terapii RRMS	2014	35
	Stosowanie fumaranu dimetylu w terapii RRMS	w przygotowaniu	36
European Multiple Sclerosis Platform	Stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby w SM	2003, aktualizacja 2008	37, 38
European Federation of Neurological Societies, EFNS	Leczenie ostrych rzutów choroby	2011	39
National Multiple Sclerosis Society, NMSS	Stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby w SM	2008	40
American Academy of Neurology, AAN	Stosowanie terapii immunomodulującej w SM	2002	41
	Stosowanie natalizumabu w terapii SM	2008	42
	Stosowanie mitoksantronu w terapii SM	2003, 2010	43, 44
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH	Leki immunomodulujące w RRMS	2013	45
Association of British Neurologists, ABN	Stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby w SM	2009	46
Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej	Schemat leczenia RRMS; stosowanie fingolimodu w terapii RRMS	2012	47

Według aktualnych wytycznych na terapię stwardnienia rozsianego o charakterze rzutowo-remisyjnym składają się:

- leczenie doraźne w momencie wystąpienia rzutu choroby,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby, stosowane w sposób ciągły,

- leczenie objawów towarzyszących chorobie.

### **Leczenie rzutu choroby**

W przypadku wystąpienia rzutu choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają podawanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 0,5-1 g dziennie przez 3-5 dni lub doustnie w dawce 500 mg na dobę przez 5 dni.

### **Leczenie modyfikujące przebieg choroby**

Według aktualnych rekomendacji w terapii stwardnienia rozsianego o charakterze rzutowo-remisyjnym (RRSM) lekami pierwszej linii są interferony beta oraz octan glatirameru. Natalizumab i fingolimod są zalecane jako leki pierwszej linii u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką RRSM lub jako II linia leczenia w razie niepowodzenia terapii interferonami beta i/lub octanem glatirameru.

U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii wskazana jest terapia trzeciej linii - mitoksatron, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Leki immunosupresyjne takie jak mitoksatron w terapii SM stosuje się tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta.

### **Leczenie objawowe**

Leczenie objawowe dobierane jest odpowiednio do występujących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne diazepiny (m.in. diazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen, toksyna botulinowa). W przypadku ataksji podaje się gabapentynę. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen). W przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych czy zaburzeń psychicznych leczenie dobierane jest indywidualnie.

Wnioski płynące z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego zebrano w Tab. 7.

**Tab. 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii stwardnienia rozsianego o charakterze rzutowo-remisyjnym.**

**Polskie Towarzystwo Neurologiczne**

Rozpoczęcie leczenia: leczenie immunomodulujące SM należy rozpocząć jak najszybciej u osób z pewnym rozpoznaniem SM, aktywną postacią choroby, a także po pierwszym ataku choroby, jeśli obraz kliniczny wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia SM. Leczenie należy rozpocząć jeśli pacjent spełnił kryteria McDonalda i w ciągu ostatnich 12 miesięcy wystąpił u niego rzut choroby. W przypadkach, w których rzuty nie wystąpiły, można rozważyć zastosowanie leczenia, jeśli w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania w aktualnym MRI stwierdza się nową T2-zależną zmianę lub zmianę wzmacniającą się po podaniu kontrastu.

Algorytm leczenia RRSM: u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego rekomendowaną terapią pierwszej linii jest interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować leki drugiej linii: natalizumab lub fingolimod. Natalizumab lub fingolimod można zastosować u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami jako leki pierwszego rzutu. U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii wskazana jest terapia trzeciej linii - mitoksatron, ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Konieczne jest zastosowanie szczególnych środków ostrożności i uwzględnienie przeciwwskazań w stosunku do każdego zalecanego leku, jeśli łączy się immunosupresję z lekami drugiej linii.

Wskazania do zmiany leczenia: po każdych 12 miesiącach terapii należy ocenić skuteczność leczenia określając liczbę przebytych rzutów choroby, progresję choroby (z wykorzystaniem skali EDSS) oraz obecność zmian w obrazie MRI. W przypadku braku skuteczności leczenia należy zmienić stosowaną terapię. Brak skuteczności leczenia określony jest jako wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- wystąpienie dwóch lub więcej rzutów umiarkowanych albo jednego ciężkiego,
- progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1–2 punkty w EDSS,
- powstanie więcej niż jednej nowej zmiany Gd(+) lub więcej niż dwóch nowych zmian T2-zależnych w obrazie MRI.

Leczenie należy przerwać, gdy choroba weszła w fazę wtórną postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie wystąpiły rzuty choroby.

## National Institute for Clinical Excellence, NICE

Leczenie rzutów choroby: w przypadku wystąpienia rzutu choroby wywołującego niepokojące objawy lub ograniczającego aktywność należy zastosować kortykosteroidy w schematach wysokodawkowych. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po wystąpieniu rzutu. Rekomendowaną opcją jest metyloprednizon podawany dożylnie w dawce 0,5-1 g na dobę przez okres 3 do 5 dni lub podawany doustnie w dawce 0,5-2 g na dobę przez okres 3 do 5 dni. Niezalecane jest stosowanie kortykosteroidów częściej niż 3 razy w tygodniu i dłużej niż przez 3 tygodnie. Pacjenci, którzy przeszli rzut choroby powinni być skierowani na rehabilitację.

Leczenie modyfikujące przebieg choroby: pacjenci, u których zdiagnozowano stwardnienie rozsiane o charakterze rzutowo-remisyjnym są uprawnieni do terapii modyfikującej przebieg choroby finansowanej w Wielkiej Brytanii w oparciu o schemat dzielenia ryzyka (RSS). Chorzy otrzymują leczenie po spełnieniu kryteriów opracowanych przez Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ABN). Zgodnie z powyższymi kryteriami leczenie modyfikujące przebieg choroby należy zastosować u pacjentów którzy: ukończyli 18 lat, potrafią samodzielnie przejść odcinek o dł. min. 100 m, doświadczyli co najmniej dwóch klinicznie istotnych rzutów choroby w ciągu dwóch lat oraz uzyskali całkowity wynik w skali EDSS nie większy niż 6,5 pkt. Rekomendowanymi lekami są interferony beta (dowolnego typu) oraz octan glatirameru.

Alternatywną opcją terapeutyczną w przypadku szybko postępującej, ciężkiej postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RES) jest natalizumab. Ciężka postać RRSM charakteryzuje się co najmniej dwoma rzutami w ciągu roku powodującymi ograniczenie aktywności i co najmniej jedną zmianą widoczną w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd) lub znamionym wzrostem T2-zależnej zmiany w porównaniu z wcześniejszym obrazem MRI. Natalizumab może być również stosowany u pacjentów z szybkim postępem choroby pomimo leczenia interferonami beta.

Zgodnie z dokumentem z 2012 roku rekomendowaną opcją terapeutyczną w przypadku szybko postępującej RRSM u osób dorosłych, pomimo leczenia interferonem beta, jest fingolimod. Postać szybko postępująca choroby charakteryzuje się niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem rzutów choroby lub ciężkich rzutów choroby w porównaniu do roku poprzedzającego.

Zgodnie z dokumentem z 2014 roku rekomendowaną opcją terapeutyczną u osób z aktywną postacią RRMS jest teryflunomid.

Zgodnie z raportem ERG, sporządzonym w ramach przygotowywanej rekomendacji NICE dla fumaranu dimetylu, dowody przedstawione przez wnioskodawcę wskazują na istotną przewagę leku względem placebo w zmniejszaniu rocznej częstości rzutów (ARR). Porównanie bezpośrednie i metaanaliza sieciowa (MCT) zgodnie wskazują na istotną przewagę fumaranu dimetylu w zmniejszaniu rocznej częstości rzutów w porównaniu do innych leków modyfikujących przebieg choroby (interferony, octan glatirameru i teryflunomid) z wyjątkiem fingolimodu i natalizumabu. Analiza bezpośrednia wykazała, że fumaran dimetylu ograniczał postęp niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 miesiące w porównaniu z placebo. Analiza pośrednia (MTC) wskazuje na podobną skuteczność fumaranu dimetylu w porównaniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby pod względem zapobieganiu postępowi niepełnosprawności. Ponadto stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiąże się z korzystnymi efektami zdrowotnymi w zakresie zmian widocznych w obrazowaniu MRI jak i jakości życia.

Leczenie objawów towarzyszących chorobie: najdotkliwszymi objawami choroby wymienionymi w wytycznych są m.in. uczucie zmęczenia (zalecana amantadyna), spazmy i skurcze (zalecane leki przeciwspazmowe, w I linii baklofen lub gabapentyna), problemy z pęcherzem (zalecana desmopresyna) czy depresja (poza właściwą terapią farmakologiczną zalecana również kompleksowa opieka psychologiczna). Terapia objawów choroby powinna być dobrana indywidualnie.

### European Multiple Sclerosis Platform

Terapię modyfikującą przebieg choroby należy rozpocząć od podawania interferonu beta lub octanu glatirameru. Leki te określono mianem terapii podstawowej. U pacjentów, którzy przestali odpowiadać na terapię podstawową, w miarę wzrostu aktywności choroby, należy rozważyć stosowanie natalizumabu. Natalizumab może być również lekiem podstawowym w przypadku silnie postępującego SM, zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej dwóch ciężkich rzutów choroby w ciągu rocznej obserwacji. Leku tego nie należy podawać pacjentom, którzy w ciągu ostatnich 3-6 miesięcy otrzymali terapię immunosupresyjną oraz nie można stosować w leczeniu skojarzonym. W przypadku gdy terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu jest mitoksatron. Natomiast lekiem ostatniego rzutu jest cyklofosfamid.

Wytyczne nie określają jednoznacznie czasu trwania terapii immunomodulującej. Terapię należy rozpocząć po wystąpieniu pierwszych objawów choroby, potwierdzonej następnie w obrazie MRI. Leczenie należy podtrzymywać tak długo jak odnotowywane są korzyści z jej stosowania przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

### European Federation of Neurological Societies, EFNS

Na podstawie dostępnych dowodów wykazano skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego. Zgodnie z powyższym w przypadku wystąpienia rzutu choroby wytyczne rekomendują stosowanie metyloprednizolonu doustnie lub dożylnie w dawce 500 mg przez 5 kolejnych dni. Alternatywnie rozważyć można wyższą jednorazową dawkę (1000 mg) podawaną przez kolejne 3 dni, jednakże rekomendacja ta ma niższą siłę zaleceń.

### National Multiple Sclerosis Society, NMSS

W terapii stwardnienia rozsianego rozważyć należy stosowanie: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, natalizumabu oraz mitoksatronu. Lekami pierwszego rzutu są interferony beta oraz octan glatirameru. Leczenie tymi lekami należy rozpocząć w momencie definitywnego potwierdzenia choroby. Stosowanie interferonów beta i octanu glatirameru można również rozważyć u pacjentów po przebytych pierwszym rzucie choroby, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka SM. W przypadku braku odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu rekomendowaną opcją jest natalizumab, który należy stosować wyłącznie w monoterapii. Leczenie mitoksatronem należy rozważyć u pacjentów z nawracającą i pogarszającą się postacią SM lub z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym.

Zgodnie z wytycznymi terapię immunomodulującą należy kontynuować bez wyraźnych ograniczeń czasowych, z wyjątkiem ewidentnego braku korzyści zdrowotnych w jej stosowania, wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych lub wprowadzenia na rynek nowych, bardziej skutecznych terapii.

### American Academy of Neurology, AAN

Interferon beta: -na podstawie dostępnych dowodów wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu interferonu beta u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Leczenie interferonem beta uwidacznia się w korzystnym obrazie MRI,

-należy rozważyć stosowanie interferonu beta w leczeniu pacjentów, z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) lub wtórnie postępującą (SPMS), u których nadal występują nawroty choroby, -u niektórych pacjentów stosujących interferony odnotowano produkcję przeciwciał neutralizujących. Tempo produkcji przeciwciał neutralizujących jest prawdopodobnie mniejsze przy zastosowaniu interferonu beta-1a w porównaniu z leczeniem interferonem beta-1b.

Octan glatirameru: - na podstawie dostępnych dowodów, u pacjentów z RRMS, wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu octanu glatirameru. Leczenie octanem glatirameru uwidacznia się w korzystnym obrazie MRI.

-należy rozważyć leczenie octanem glatirameru u każdego pacjenta z RRMS. Możliwy jest także korzystny wpływ octanu glatirameru w terapii pacjentów z postępującą chorobą, jednakże nie ma przekonujących dowodów na poparcie tej tezy.

Natalizumab: jest opcją terapeutyczną w przypadku niepowodzenia leczenia interferonami beta i octanem glatirameru. Z uwagi na ryzyko PML, terapia natalizumabem nie jest rekomendowana jako opcja I linii,

z wyjątkiem pacjentów, u których zdiagnozowano agresywną, szybko postępującą formę RRSM. Leku tego nie należy łączyć z interferonami.

Mitoksantron: na podstawie dostępnych dowodów wykazano możliwy korzystny wpływ mitoksantronu na progresję SM u pacjentów z pogarszającym się stanem klinicznym. Ze względu na duże ryzyko działań niepożądanych terapia mitoksantronem powinna zostać zarezerwowana wyłącznie dla pacjentów, u których zawiodły inne leki. W trakcie terapii tym lekiem należy wykonywać testy oceniające funkcje nerek, wątroby i serca.

Pozostałym lekom modyfikującym przebieg choroby przypisano niższą siłę rekomendacji. Dowody na skuteczność m.in. dożylnych immunoglobulin, azatiopiryny w terapii RRSM są bardzo ograniczone.

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH

Octan glatiramemu lub interferon beta-1b są lekami z wyboru na początku leczenia immunomodulacyjnego pacjentów z RRMS (I linia).

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na początkowe leczenie octanem glatirameru lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania tego leku należy zastosować interferon beta-1b. Podobnie w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta-1b lub mają przeciwwskazania do jego stosowania należy zastosować octan glatirameru.

U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub mają przeciwwskazania do ich stosowania należy zastosować jeden z leków: fumaranu dimetylu, fingolimod lub natalizumab (II linia).

Wybór leku powinien uwzględniać jego koszt oraz bezpieczeństwo.

Leczenie skojarzone w terapii RRMS nie jest zalecane.

#### Association of British Neurologists, ABN

1. U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM) interferon beta oraz octan glatirameru wykazują skuteczność w redukcji rzutów choroby (o ok. jedną trzecią w ciągu dwóch lat).
2. Interferon beta oraz octan glatirameru mogą spowolnić postęp niepełnosprawności pacjentów poprzez zapobieganie nawrotom, które inaczej spowodowałyby zwiększenie niepełnosprawności, choć obserwowany efekt jest niewielki, a niektóre badania kliniczne nie wykazały tej zależności.
3. Interferon beta i octan glatirameru najprawdopodobniej nie wpływają na stopniowo powiększającą się niepełnosprawność, która nie jest związana z nawrotami. Nie jest stwierdzone czy u pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym długotrwałe stosowanie interferonu beta i octanu glatirameru (np. przez 5 lat) zmienia przebieg choroby. W szczególności, nie ustalono zależności czy długotrwałe stosowanie interferonu beta a) zmniejsza postępowanie niepełnosprawności, b) zapobiega lub spowalnia przejście choroby do postaci wtórnie postępującej.
4. U pacjentów z szybko postępującą, agresywną postacią RRSM, oprócz interferonu beta i octanu glatirameru, należy rozważyć stosowanie natalizumabu i mitoksatronu. W przypadku natalizumabu i mitoksatronu (leki o potencjalnie większej toksyczności) oczekiwana korzyść leczenia powinna przewyższać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Według powyższych wytycznych stosowaną terapię należy przerwać i rozważyć wprowadzenie innego leku, gdy rzuty choroby mają bardziej agresywny przebieg kliniczny lub gdy częstość rzutów jest większa w porównaniu do roku poprzedzającego, zwłaszcza gdy w obrazie MRI pojawiły się nowe lub powiększone zmiany. Przerwanie stosowanej terapii należy rozważyć również, gdy częstość rzutów choroby nie uległa zmianie w porównaniu z tą przed leczeniem. Pozytywne wyniki testów na obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta (NAB) powinny dodatkowo skłaniać do rozważenia zmiany terapii.

#### Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej

Terapia I rzutu (terapia podstawowa): interferon beta, octan glatirameru.

Terapia II rzutu: fingolimod, natalizumab.

Terapia III rzutu: mitoksatron.

Terapia IV rzutu: cyklofosfamid (stosowany poza wskazaniem).

Fingolimod i natalizumab mogą być stosowane jako terapie I linii u pacjentów z szybko postępującą, ciężką postacią RRMS.

### 3 Interwencja – Fumaran dimetylu (Tecfidera®)

Informacje o leku fumaran dimetylu zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecfidera®.<sup>48</sup>

Nazwa międzynarodowa	Fumaran dimetylu (ang. dimethyl fumarate)
Nazwa handlowa	Tecfidera®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki wpływające na układ nerwowy N07XX09
Postać	Twarde kapsułki dojelitowe
Dawka	dawka początkowa 120 mg 2x dziennie, po 7 dniach 240 mg 2x dziennie
Data dopuszczenia do obrotu	30 stycznia 2014
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/13/837/001
Podmiot odpowiedzialny	Biogen Idec Ltd Innovation House, 70 Norden Road Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY United Kingdom

Patofizjologia stwardnienia rozsianego jest złożona. Choroba postępuje w wyniku rozwijających się procesów zapalnych i neurodegeneracyjnych, przynajmniej w części za pośrednictwem toksycznego działania stresu oksydacyjnego. Badania przedkliniczne wykazały, że działanie fumaranu dimetylu związane jest z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NRF-2 (ang. *nuclear erythroid 2-related factor*). NRF-2 jest to białko o właściwościach chemoprewencyjnych, gdyż wiąże się z niektórymi sekwencjami DNA i prowadzi do uwalniania enzymów o działaniu antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym. Działanie fumaranu dimetylu na szlakach odpowiedzialnych za pogłębianie się stwardnienia rozsianego powoduje zmniejszanie procesów zapalnych zarówno w komórkach obwodowych i ośrodkowych układu nerwowego oraz ochronę komórek centralnego układu nerwowego przed oksydacyjnym uszkodzeniem.

#### 3.1 Wskazania

Fumaran dimetylu jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.



### **3.2 Dawkowanie**

Dawką początkową fumaranu dimetylu jest 120 mg dwa razy dziennie. Po siedmiu dniach leczenia wstępno dawkę należy zwiększyć do 240 mg dwa razy dziennie. Lek należy przyjmować doustnie.

Okresowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może zredukować częstość występowania działań niepożądanych, jednakże w ciągu miesiąca należy przywrócić rekomendowane dawkowanie: 240 mg dwa razy dziennie.

Dawkowanie w populacji pediatrycznej, populacji osób starszych (po 65 r.ż.) oraz u osób z upośledzoną funkcją nerek i wątroby nie zostało ocenione.

### **3.3 Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest nadwrażliwość na substancję czynną oraz którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Fumaran dimetylu może zmniejszać liczbę limfocytów. Przed rozpoczęciem terapii zalecane jest wykonanie morfologii krwi. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek i wątroby. Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzić ocenę czynności nerek oraz wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie.

### **3.5 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi przez pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były: zaczerwienienia twarzy, przy jednoczesnym uczuciu gorąca oraz zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (m.in. biegunki, nudności, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu). Częstość występowania powyższych działań niepożądanych była wyższa na początku terapii (głównie w trakcie pierwszego miesiąca) i malała podczas jej trwania. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane z podziałem na częstość ich występowania podczas terapii fumaranem dimetylu.

**Tab. 8. Częstość występowania działań niepożądanych podczas przyjmowania fumaranu dimetylu.<sup>48</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów <i>MedDRA</i>	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		limfopenia, leukopenia
Zaburzenia układu nerwowego		uczucie pieczenia
Zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie twarzy przy jednoczesnym uczuciu gorąca	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu	wymioty, niestrawność, nieżyt żołądka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, rumień
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie gorąca
Procedury medyczne		obecność albumin w moczu, wzrost aktywności aminotransferazy aspartamowej i alaninowej, zmniejszenie liczby białek krwinek

### **3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego**

W Tab. 9 poniżej przedstawiono odnalezione w wyniku przeszukiwania bazy danych MEDLINE badania kliniczne fumaranu dimetylu w leczeniu stwardnienia rozsianego. Odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne, w których skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu porównano z placebo i dodatkowo w jednym badaniu z octanem glatirameru. Tylko w dwóch badaniach (CONFIRM i DEFINE) stosowano fumaran dimetylu w dawce zgodnej z dawkowaniem w ChPL tj. 240 mg 2x na dobę.

**Tab. 9. Wstępnie zidentyfikowane badania fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu stwardnienia rozsianego.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Fox 2012 <sup>49,50</sup> (CONFIRM)	200 ośrodków w 28 państwach	1430	dwa lata (104 tygodnie)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę (N=359) 240 mg trzy razy na dobę (N=345)	Placebo (N=363) Octan glatirameru 20 mg/dobę (N=350)
Gold 2012 <sup>51,52</sup> (DEFINE)	198 ośrodków w 28 państwach	1237	dwa lata (104 tygodnie)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna	Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę (N=410) 240 mg trzy razy na dobę (N=416)	Placebo (N=408)
Kappos 2008 <sup>53</sup>	43 ośrodki w Europie m.in.Czechy, Niemcy, Węgry, Holandia, Polska	257	24 tygodnie	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna	Fumaran dimetylu 120 mg raz na dobę (N=64), 120 mg trzy razy na dobę (N=64), 240 mg trzy razy na dobę (N=64)	Placebo (N=65)

## 4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>54</sup> Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi w rozdziale 2.7 od chwili zdiagnozowania postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego pacjenci powinni otrzymywać leczenie modyfikujące przebieg choroby. Rekomendowanymi lekami pierwszego rzutu są: interferony beta-1a i beta-1b oraz octanu glatirameru. Przy braku skuteczności terapii pierwszego rzutu zalecanymi lekami drugiej linii są fingolimod i natalizumab. Jeśli mimo leczenia pierwszej czy drugiej linii choroba postępuje, wskazana jest terapia trzeciej linii-mitoksatron.

W ramach analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory rozważone zostaną leki stanowiące standard postępowania w I linii RRSM (interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru) oraz brak leczenia aktywnego (placebo).

## 4.1 Interferon beta-1a

Informacje o lekach zawierających interferon beta-1a zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych Avonex®<sup>55</sup> i Rebif®.<sup>56</sup>

Nazwa międzynarodowa	Interferon beta-1a	
Nazwa handlowa/ Podmiot odpowiedzialny	Avonex®	Rebif®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunostymulujące, Interferony L03AB07	
Postać	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Dawka	30 µg/ml	22 µg/0,5ml
Data dopuszczenia do obrotu	13 marca 1997 Przedłużenie pozwolenia: 13 marca 2007	4 maja 1998 Przedłużenie pozwolenia: 4 maja 2008
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/97/033/002 EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/005	EU/1/98/063/001 EU/1/98/063/004 EU/1/98/063/007 EU/1/98/063/008 EU/1/98/063/009 EU/1/98/063/010 EU/1/98/063/011 EU/1/98/063/014 EU/1/98/063/017
Podmiot odpowiedzialny	<p>                     BIOGEN IDEC LIMITED                      Innovation House                      70 Norden Road                      Maidenhead                      Berkshire                      SL6 4AY Wielka Brytania                 </p>	<p>                     Merck Serono Europe Limited                      56, Marsh Wall                      Londyn E14 9TP                      Wielka Brytania                 </p>

Mechanizm działania interferonu beta-1a pod postacią leku:

### 1. Avonex®

Interferon beta-1a (Avonex®) wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnętrzko-

mórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5' oligoadenyłowana,  $\beta$ 2-mikroglobulina i neopteryna.

## 2. Rebif<sup>®</sup>

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif<sup>®</sup> w stwardnieniu rozсіяnym jest w dalszym ciągu badany. Interferony (IFNs) są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif<sup>®</sup> (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogeny ludzki interferon beta.

### 4.1.1 Wskazania

Wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 10. Zarejestrowane wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>).**<sup>55,56</sup>

Wskazania do stosowania leku Avonex <sup>®</sup>	Wskazania do stosowania leku Rebif <sup>®</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- zdiagnozowana nawracająca postać stwardnienia rozсіяnego określona w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej rzutów choroby w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami,</li> <li>- wystąpienie pojedynczego przypadku demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozсіяnego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- postać stwardnienia rozсіяnego przebiegająca z rzutami określonego w badaniach klinicznych jako wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.</li> </ul>

### 4.1.2 Dawkowanie

Dawkowanie interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>) przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Dawkowanie interferonu beta-1a pod postacią leków Avonex® oraz Rebif®.**<sup>55,56</sup>

Dawkowanie leku Avonex®	Dawkowanie leku Rebif®
<p><u>Dorośli:</u> w leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (1 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym podawana raz w tygodniu</p> <p><u>Dostosowywanie dawki:</u> aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Terapię należy rozpocząć 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 µg, podawaną raz w tygodniu.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex® w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat oraz u dzieci poniżej 12 r. ż.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u> 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.</p>	<p><u>Dorośli:</u> zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki:</u> na początku leczenia produktem Rebif® należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> nie prowadzono formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednak opublikowane dane wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif® 22 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat jest takie samo, jak u osób dorosłych. Ilość danych dotyczących stosowania produktu Rebif® u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest bardzo ograniczona i dlatego produktu Rebif® nie należy stosować w tej populacji.</p> <p>-</p>

### 4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania interferonu beta-1a są:

- ciąża,
- stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze,
- ciężka depresja i/lub myśli samobójcze.

#### 4.1.4 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas stosowania interferonu beta-1a są objawy grypopodobne. Istnieje tendencja do występowania objawów grypopodobnych na początku terapii, częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku.

W tabeli poniżej zebrano zdarzenia niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych leków Avonex® i Rebif® i badań obserwacyjnych leku Avonex® oraz spontanicznie raportowane z rynku. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

**Tab. 12. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia interferonem beta-1a.<sup>55,56</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Nieznana
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze			ropień w miejscu wstrzyknięcia	infekcje w miejscu wstrzyknięcia w tym zapalenie tkanki łącznej,
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość			zakrzepowa płamica małopłytkowa/zespół homolityczno-mocznicowy, pancytopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne, reakcje nadwrażliwości (m.in. duszność, pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne			zaburzenia czynności tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		brak łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		depresja, bezsenność		próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	spastyczność mięśni, niedoczulica		drgawki, przejściowe objawy neurologiczne (m.in.: zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje) mogące naśladować zaostrzenia objawów SM, omdlenie, wzmożone napięcie, zawroty głowy, migrena



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Nieznana
Zaburzenia oka				zaburzenia naczyniowe siatkówki (np.: retinopatia, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)
Zaburzenia serca				kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienia		incydenty zakrzepowo-zatorowe, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wyciek wodnisty z nosa	duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				niewydolność wątroby, zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, nasilone pocenie się, siniaki	łysienie	obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsaona, łysienie, świąd, wysypka pęcherzykowa, nasilenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni, ból stawów, ból karku, bóle kończyn i pleców, kurcz mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa		układowy toczeń rumieniowy, osłabienie mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krwotok maciczny, krwotok miesięczkowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia	martwica w miejscu wstrzyknięcia, ropień lub naciek w miejscu wstrzyknięcia	odczyn w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Nieznana
Badania diagnostyczne	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz,	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu i azotu mocznikowego we krwi	zmniejszenie liczby płytek krwi	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

## 4.2 Interferon beta-1b

Informacje o lekach zawierających interferon beta-1b zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych Betaferon®<sup>57</sup> i Extavia®.<sup>58</sup>

Nazwa międzynarodowa	Interferon beta-1b	
Nazwa handlowa	Betaferon®	Extavia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Cytokiny, Interferony L03AB08	
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Dawka	250 µg/ml	
Data dopuszczenia do obrotu	30 listopada 1995 r. Przedłużenie pozwolenia: 31 stycznia 2006 r.	20 maja 2008 r.
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/95/003/003 EU/1/95/003/005	EU/1/08/454/001
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Niemcy	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania

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 specyficznymi 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 krwi 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

### 4.2.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania interferonu beta-1b są:

- pojedyncze ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylne podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami.

#### 4.2.2 Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.

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 (Tab. 13).

**Tab. 13**  
**Schemat zwiększania dawki interferonu beta-1b w terapii SM.**

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

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.

Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt w dawce 8,0 milionów j. m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy go podawać.

#### 4.2.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania interferonu beta-1b są:

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

#### **4.2.4 Działania niepożądane**

Do działań niepożądanych, które często występują na początku leczenia, ale mają charakter przemijający należą: zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikające głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. W miejscu podania leku często występują reakcje (zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiążące się w istotnym stopniu z leczeniem interferonem beta-1b w dawce 250 mikrogramów).

W tabeli poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane na podstawie raportów z badań klinicznych i badań po wprowadzeniu interferonu beta-1b do obrotu. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

**Tab. 14. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia interferonem beta-1b.<sup>57,58</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne				nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne			depresja	splątanie, lęk, chwiejność emocjonalna, próby samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego				drgawki
Zaburzenia serca				kardiomiopatia, tachykardia, uczucie kołatania serca
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				skurcz oskrzeli, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit			wymioty, nudności	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	zmiana zabarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			bóle mięśniowe, nadmierne napięcie	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenia miesiączkowania

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zespół objawów grypopodobnych, dreszcze, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia	martwica w miejscu wstrzyknięcia		ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, potliwość
Badania diagnostyczne				zmniejszenie masy ciała

### 4.3 Octan glatirameru

Informacje o leku zawierającym octan glatirameru zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>59</sup>

Nazwa międzynarodowa	glatiramer acetate
Nazwa handlowa	Copaxone®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne L03AX13
Postać	Roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawki
Dawka	20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	12.12.2006
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	12562
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Limited 5 Chancery Lane Clifford's Inn London EC4A 1BU, Wielka Brytania

Mechanizm działania octanu glatirameru nie jest w pełni wyjaśniony. Uważa się, że wchodzi on w reakcję krzyżową z białkiem zasadowym mieliny na poziomie humoralnym jak i komórkowym. Octan glatirameru wykazuje duże powinowactwo do cząstek antygeny zgodności tkankowej MHC klasy II, z którymi wiąże się na powierzchni komórek prezentujących antygen. Wiązanie octanu glatirameru z cząsteczką MHC II na powierzchni komórek prezentujących antygen powoduje dwa swoiste działania, które spowalniają postęp stwardnienia rozsianego: indukcję swoistych limfocytów T supresorowych oraz hamowanie swoistych limfocytów T efektorowych

#### 4.3.1 Wskazania

Octan glatirameru (Copaxone®) jest wskazany do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat.

#### 4.3.2 Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru podskórnice, raz na dobę.



Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego Copaxone® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej populacji.

#### 4.3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania octanu glatirameru są ciąża i nadwrażliwość na octan glatirameru i mannitol.

#### 4.3.4 Działania niepożądane

Działaniem niepożądanym najczęściej zgłaszanym podczas terapii octanem glatirameru są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do najczęstszych reakcji miejscowych należą: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Działania niepożądane odnotowywane podczas stosowania octanu glatirameru w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej. Objawy niepożądane wymieniono według częstości występowania.

**Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia octanem glatirameru.<sup>59</sup>**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, astenia, ból pleców, ból głowy, ból	reakcje alergiczne, dreszcze, obrzęk twarzy, gorączka, ból boku, torbiel, reakcje miejscowe, złe samopoczucie, ból szyi, nowotwór	próby samobójcze, ropień, zapalenie tkanki łącznej, przepuklina, hipotermia, zaburzenie błony śluzowej, zespół poszczepienny
Zaburzenia serca i naczyń	kołatanie serca, rozszerzenia naczyń	omdlenie, nadciśnienie, migrena, częstomocz, zaburzenia naczyń	skurcze przedwczesne serca, bladeść, żylaki
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, biegunka, nudności	anoreksja, dysfagia, nietrzymanie kału, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia odbytu, zapalenie jamy ustnej, próchnica, zaburzenia zębów, wymioty	wrzód przełyku, krwotok z odbytu, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, powiększenie wątroby, powiększenie gruczołu ślinowego
Zaburzenia endokrynologiczne			powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		wylewy podskórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	eozynofilia, powiększenie śledziony
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęk, obrzęk obwodowy	dna mocznanowa, nietolerancja alkoholu

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Często <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Niezbyt często <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawowy	zapalenie stawu	zaburzenia ścięgna, zapalenie ścięgien i pochewek
Zaburzenia układu nerwowego	niepokój, depresja, zawroty głowy, zwiększone napięcie mięśniowe	dziwaczne sny, pobudzenie, amnezja, ataksja, stan splątania, opadanie stopy, nerwowość, oczopląs, senność, zaburzenia mowy, drżenie	euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, zaburzenia osobowości, kręczy szyi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	zapalenie oskrzeli, zwiększony kaszel, nieżyt nosa, alergiczny i sezonowy nieżyt nosa	bezdech, krwawienie z nosa, skurcz krtani
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, pocenie	opryszczka, łagodny nowotwór skóry, pokrzywka	obrzęk naczyń i naczyń, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, czyrączność, atrofia skóry, rak skóry, guzek skóry
Zaburzenia oka, ucha i błędnika		podwójne widzenie, zaburzenia ucha, ból ucha, zapalenie ucha środkowego	zaćma specyficzna, uszkodzenie rogówki, krwawienie z gałki ocznej,
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kandydyza pochwy, zapalenie pęcherza, zapalenie pęcherza, impotencja, zatrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz	poronienie, obrzęk piersi, krwimocz, ból nerki, zaburzenia jajników, zaburzenia gruczołu krokowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek

## **5 Efekty zdrowotne**

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.<sup>54</sup>

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu stwardnienia rozсіяnego skuteczność leku oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowe punkty końcowe
  - Ryzyko rzutu choroby w ciągu roku,
  - Odsetek pacjentów z rzutem choroby;
- Drugorzędowe oraz trzeciorzędowe punkty końcowe:
  - Liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,
  - Liczba nowych T1-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,
  - Odsetek pacjentów z progresją choroby (niepełnosprawność oceniona przy użyciu skali EDSS),
  - Liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd),
  - Liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd).

Powyższe punkty końcowe skuteczności oraz inne raportowane w badaniach klinicznych zostaną ocenione w analizie klinicznej.

## 6 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Tab. 16 przedstawia stanowiska/rekomendacje AOTM dotyczące świadczeń zarejestrowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. Fumaran dimetylu (Tacfidera®) nie był do tej pory oceniany przez AOTM.

**Tab. 16. Stanowiska AOTM dotyczące świadczeń zarejestrowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego (źródło: strona internetowa AOTM).**

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Avonex w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.</p>	<p>Stanowisko RP nr 113/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Avonex (interferon beta 1a), we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w pierwszej linii. Wg odnalezionych publikacji, czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna.</p> <p>Avonex jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA ze 100% poziomem refundacji, w tym w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita. W opinii wszystkich ekspertów brak jest argumentów przeciw finansowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych (...), eksperci wymienili m.in. fakt, iż IFNB (razem z octanem glatirameru) są terapią pierwszego wyboru w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM. Ze względu na stwierdzoną skuteczność m.in. w zmniejszeniu liczby rzutów, brak ograniczeń rejestracyjnych dla tego leku w odniesieniu do długości trwania terapii, światowe wytyczne oraz praktykę kliniczną, leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu, gdy jest ono skuteczne. Jego wcześniejsze przerwanie powoduje szybki nawrót choroby</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Avonex (interferon-beta 1a) w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem-beta 1a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Copaxone 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>Stanowisko RP nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r.</p>	<p>oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych. Powyższe argumenty dotyczą również populacji chorych na SM pomiędzy 12 a 18 rokiem życia.</p> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> 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, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copaxone (octan glatirameru) jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych. Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami, w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia u dzieci także nie powinien być ograniczony. Z tego powodu, w opinii ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego: Copaxone 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><u>Uzasadnienie:</u> jak w stanowisku RP.</p>
<p>Zastosowanie fingolimodu i natalizumabu po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowo-</p>	<p>Opinia RP nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją</b> fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach pro-</p>	<p>-</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>dzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35).</p>		<p>gramu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie stwardnienia rozlanego w postaci rzutowo-remisyjnej według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozlanego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p> <p>W chwili obecnej brak jest twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów (Fazekas 2013; Fazekas 2012; Rio 2011) oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzutowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>	
<p>Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym”</p>	<p>Stanowisko RP Nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p>	<p>Rada <b>uważa za zasadne finansowanie</b> leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionej (...) i uważa, że powinien zostać ustalony (...), który zapewni kosztowo efektywny sposób finansowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tysabri (natalizumab) jest wysoce skutecznym lekiem stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozlanym, u których proces choroby jest bardzo aktywny. Leczenie Tysabri podawa-</p>	<p>-</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>nym raz w miesiącu, prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. Ma to wpływ na mniejszą liczbę hospitalizacji oraz w sposób istotny poprawia się jakość życia, co jest szczególnie ważne dla chorych w młodym wieku, których najczęściej atakuje ta choroba.</p>	
<p>Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu</p>	<p>Opinia RP nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa, 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>Uzasadnienie:</b> Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego.</p> <p>Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.</p>	<p>-</p>
<p>Gilenya (fingolimod) we wskazaniu leczenia stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu</p>	<p>Stanowisko RP Nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>rekomenduje objęcie</b> produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) <b>refundacją w ramach programu lekowego</b> - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem innego instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego, jak również jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie</p>



Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p><u>Uzasadnienie:</u> finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów.</p>	<p>ekspertów klinicznych. Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo.</p>
<p>Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Rada <b>uważa za niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. <b>Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie</b> octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu lekowego dla stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie</b> produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) <b>refundacją</b> w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. <b>Jednocześnie Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.</p>
<p>TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>podtrzymuje dotychczasowe stanowiska</b> dotyczące leków (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru -przyp. analityka) stosowanych w programie „Leczenie stwardnienia rozsianego”. <u>Uzasadnienie:</u> nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia, i wydłuża</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia</b> opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru - przyp. analityka) <b>jako świadczenia gwarantowanego</b> z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> poprawa obecnej sytuacji w zakresie dostępu pacjentów do terapii, leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach programu są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne.</p>

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
„Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)”	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r., Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 14 maja 2010 r.	maksymalny czas leczenia do 5 lat.  Rada Konsultacyjna <b>uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia</b> „Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” <b>jako świadczenia gwarantowanego</b> .  <u>Uzasadnienie:</u> stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością i bezpieczeństwem kosztami ponoszonymi przez NFZ.	Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia</b> w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, <b>jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem</b> , obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB/QALY per capita.  <u>Uzasadnienie:</u> skuteczność natalizumabu porównywalna do skuteczności interferonów, finansowanie schematu leczenia natalizumabem zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
Octan glatirameru (Copaxone®) w leczeniu stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008r.	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowania</b> ze środków publicznych octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami $\alpha$ lub $\beta$ , a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.  <u>Uzasadnienie:</u> efektywność kliniczna octanu glatirameru podobna do interferonów, istnienie grupy pacjentów nietolerujących lub nie odpowiadających na leczenie interferonami.	-
Terapie immunomodulujące w leczeniu stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	1. Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> interferonu beta w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM ze środków publicznych <b>pod następującymi warunkami:</b>  • ograniczenia kosztów zakupu leków,  • ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną,  • prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności	-

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów.</p> <p>2. Rada Konsultacyjna <b>nie zaleca finansowania</b> ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.</p>	

## 7 Rekomendacje innych agencji HTA

Poniżej zestawiono odnalezione rekomendacje szkockiej (SMC), francuskiej (HAS), kanadyjskiej (CADTH) i australijskiej (PBAC) agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS. Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne (Tab. 17).

**Tab. 17. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania fumaranu dimetylu (Tecfidera®) ze środków publicznych**

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Kraj, rok wydania rekomendacji	Rekomendacja
Scottish Medicine Consortium (SMC) <sup>60</sup>	Szkocja, 2014	<p>SMC rekomenduje refundowanie fumaranu dimetylu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>W dwóch badaniach klinicznych III fazy wykazano istotnie większą skuteczność fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo pod względem zmniejszania odsetka pacjentów, u których wystąpił rzut choroby oraz w zmniejszaniu rocznej częstości rzutów (ARR).</p> <p>Wzięto także pod uwagę korzyści wynikające z <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) poprawiającego efektywność kosztową leku.</p>
Haute Autorite de Sante (HAS) <sup>61</sup>	Francja, 2014	<p>Rada uznała, że produkt Tacfidera®, który podawany jest doustnie, stanowi alternatywę dla dotychczas stosowanych leków w RRMS (interferony beta-1a i beta-1b, octan glatirameru). Dowody na skuteczność fumaranu dimetylu w bardzo aktywnych postaciach RRMS są ograniczone. Rada rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii fumaranem dimetylu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p>Z uwagi na brak większej skuteczności w porównaniu z aktywnym leczeniem fumaranem dimetylu nie przynosi dodatkowych korzyści w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Przeprowadzone przez podmiot odpowiedzialny porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej wskazało, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się ze zmniejszeniem rocznej częstości rzutów względem interferonu beta-1a i beta-1b, octanu glatirameru i teryflunomidu. Nie wykazano różnic pomiędzy produktem Tacfidera® a pozostałymi lekami w zakresie ograniczania postępu niepełnosprawności. W opinii Rady interpretacja wyników porównania pośredniego powinna być ostrożna i pomimo faktu, że porównanie zostało dobrze przeprowadzone, nie może zastąpić wniosków z badań typu bezpośrednich.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Kraj, rok wydania rekomendacji	Rekomendacja
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), <sup>62</sup>	Kanada, 2013	<p>Rekomendowane jest finansowanie ze środków publicznych terapii fumaranem dimetylu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jeżeli jednocześnie występują kryteria kliniczne i warunki określone poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kryteria kliniczne: przeciwwskazanie lub brak odpowiedzi na terapię co najmniej jednym interferonem beta-1b i octanem glatirameru;</li> <li>- pozostałe warunki: pacjent znajduje się pod stałą opieką neurologa mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stwardnienia rozsianego.</li> </ul> <p>Dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne wykazały, że fumaran dimetylu skutecznie zmniejsza liczbę rzutów i może być skuteczny w opóźnianiu postępu niepełnosprawności. Koszt inkrementalny oszacowano na poziomie 65,500 dolarów kanadyjskich/QALY. Komisja uznała, że istnieje znacząca niepewność co do uzyskanego wyniku ze względu na ograniczenia analizy, przeprowadzonej przez wnioskodawcę.</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <sup>63</sup>	Australia, 2013	<p>Wnioskowano wpisanie fumaranu dimetylu na listę leków refundowanych w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia-rozsianego na podstawie większej korzyści i nie gorszego bezpieczeństwa w porównaniu z lekami tzw. ABCR (interferonem beta-1a i beta-1b, octanem glatirameru) i nie gorszą korzyści i bezpieczeństwa w porównaniu z fingolimodem.</p> <p>Komitet uznał, że na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę dowodów, odpowiednim twierdzeniem klinicznym powinna być nie gorsza skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z lekami ABCR. W związku z tym Komitet zalecił wpisanie fumaranu dimetylu na listę leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów.</p>

## 8 Dotychczasowe finansowanie

Leczenie stwardnienia rozsianego w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach dwóch programów lekowych: "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" oraz "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)". W ramach pierwszego programu lekami refundowanymi są: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu refundowanym lekiem drugiej linii w ramach programu lekowego jest fingolimod i natalizumab.<sup>64</sup> Przegląd leków refundowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Przegląd leków immunomodulujących refundowanych w Polsce w leczeniu SM zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014<sup>64</sup>.**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
<b>Interferon beta-1a</b>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	Zgodnie z Programem Lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" (zał.B29)	bezpłatne
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg		bezpłatne
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg		bezpłatne
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg		bezpłatne
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg		bezpłatne
	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg		bezpłatne
<b>Interferon beta-1b</b>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	1024.5, Interferonum beta 1b	Zgodnie z Programem Lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" (zał.B29)	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	Wskazanie objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Extavia, proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	1024.5, Interferonum beta 1b		bezpłatne
<b>Octan glatirameru</b>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1061.0, Glatirameri acetat	Zgodnie z Programem Lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" (zał. B29)	bezpłatne
<b>Fingolimod</b>	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	1105.0, Fingolimod	Zgodnie z Programem Lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)" (zał. B46)	bezpłatne
<b>Natalizumab</b>	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1116.0, Natalizumab	Zgodnie z Programem Lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G.35)" (zał. B46)	bezpłatne

## 8.1 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w ramach programów lekowych terapii stwardnienia rozsianego

Zasady kwalifikacji do programu "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" opierają się na systemie punktacji, który opisano w Tab. 19. Pacjenci mogą ubiegać się o włączenie do programu, gdy uzyskają co najmniej 15 punktów w powyższym systemie. Wymagana dolna granica wieku wynosi 12 lat. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego powinno zostać określone na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda (Tab. 20), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście. Kryteria wyłączenia z programu to przede wszystkim nadwrażliwość na lek, współtowarzysząca inna postać choroby i obciążenia innymi schorzeniami, które mogą zmniejszać skuteczność leczenia.<sup>65</sup>

**Tab. 19. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru (opis skali EDSS w aneksie 10.1).<sup>65</sup>**

Kryterium		Punkty
Czas trwania choroby	0-3 lata	6
	3-6 lat	4
	6-10 lat	2
	Powyżej 10 lat	1
Postać choroby	Rzutowa, bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥3	5
	1-2	4
	brak	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia)	EDSS 0-2	6
	EDSS 2,5-4	5
	EDSS 4,5-5	2
	EDSS powyżej 5	1

**Tab. 20. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego wg McDonald (2005).<sup>66</sup>**

Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
2 rzuty choroby	niekonieczne
2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym (wskazujące na obecność ≥2 plak)	
2 rzuty choroby	w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub ≥2 zmiany
1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut



Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
1 rzut choroby 2 ogniska uszkodzenia w obrazie przedmiotowym	zmiany rozsiane w czasie w MR lub drugi rzut choroby
1 rzut choroby 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym	w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub $\geq 2$ zmiany badanie CSF wskazujące na obecność prążków oligoklonalnych lub zmiany rozsiane w czasie w MRI
Postępujące objawy wskazujące na SM	Dodatni wynik badania CSF oraz zmiany rozsiane w przestrzeni wykazane przez: obecność $\geq 9$ zmian w obrazie T2 w mózgu lub $\geq 2$ zmiany w rdzeniu lub 4-8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub nieprawidłowy zapis VEP i 4-8 zmian w obrazie T2 w mózgu lub $< 4$ zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub zmiany rozsiane w czasie w obrazie MRI lub stopniowa progresja w ciągu roku

O refundację leczenia fingolimodem lub natalizumabem 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)" mogą ubiegać się pacjenci, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:<sup>67</sup>

1) liczba i ciężkość rzutów:

- a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub
- b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+),
- b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Do kwalifikacji do leczenia natalizumabem wymagane jest występowanie szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby tj. występowanie jednocześnie:

- a) co najmniej dwóch rzutów wymagających leczenia sterydami powodującymi niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),
- b) więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

Wymagana dolna granica wieku wynosi 18 lat. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego powinno zostać określone na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonald (Tab. 20), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T2-zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem. Głównymi kryteriami wyłączenia z programu są: ciąża, nieskuteczność leczenia i wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

## 9 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

Według wytycznych Oceny Technologii Medycznych wybór komparatorów, z jakimi należy porównywać ocenianą interwencję, powinien odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego.<sup>54</sup> Dodatkowo wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oceniana technologia musi być porównana z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.<sup>68</sup>

Zgodnie z powyższym aktywnymi komparatorami dla fumaranu dimetylu w ramach analiz HTA będą: interferony beta i octan glatirameru.

Tab. 21 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

**Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

<b>Populacja</b>	Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, pierwsza linia leczenia (w ramach Programu Lekowego “Leczenie stwardnienia rozsianego, ICD-10 G.35”)
<b>Interwencja</b>	fumaran dimetylu
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> <li>• interferon beta-1a</li> <li>• interferon beta-1b</li> <li>• octan glatirameru</li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko rzutu choroby w ciągu roku,</li> <li>• odsetek pacjentów z rzutem choroby.</li> </ul> <p>Drugorzędowe oraz trzeciorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,</li> <li>• liczba nowych T1-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,</li> <li>• odsetek pacjentów z progresją choroby (niepełnosprawność oceniona przy użyciu skali EDSS),</li> <li>• liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd),</li> <li>• liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd).</li> </ul> <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo.</p>

## 10 ANEKS

### 10.1 Skala EDSS<sup>69</sup>

**Tab. 22. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności**

Liczba punktów	Objawy obecne w badaniu neurologicznym
0,0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; 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	Pacjent 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	Pacjent 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	Pacjent 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	Pacjent 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	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. 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	Pacjent 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	Pacjent 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	Pacjent 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).
8,0	Zasadniczo pacjent jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8,5	Pacjent przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Pacjent leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Pacjent 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.

## SPIS TABEL

Tab. 1. Czynniki rokownicze w stwardnieniu rozсіяnym. <sup>8</sup> .....	13
Tab. 2. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozсіяnego według McDonalda (wersja zaktualizowana w roku 2010).....	14
Tab. 3. Zestawienie dokumentów zawierających odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w RRSM. ....	17
Tab. 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii stwardnienia rozсіяnego o charakterze rzutowo-remisyjnym. ....	19
Tab. 5. Częstość występowania działań niepożądaných podczas przyjmowania fumaranu dimetylu. ....	26
Tab. 6. Wstępnie zidentyfikowane badania fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu stwardnienia rozсіяnego.....	27
Tab. 7. Zarejestrowane wskazania do stosowania interferonu beta-1a (produkty lecznicze Avonex®, Rebif®).....	30
Tab. 8. Dawkowanie interferonu beta-1a pod postacią leków Avonex® oraz Rebif®. <sup>36,37</sup> .....	31
Tab. 9. Częstość występowania działań niepożądaných w trakcie leczenia interferonem beta-1a. <sup>36,37</sup> .....	32
Tab. 10. Schemat zwiększania dawki interferonu beta-1b w terapii SM.....	36
Tab. 11. Częstość występowania działań niepożądaných w trakcie leczenia interferonem beta-1b.....	38
Tab. 12. Częstość występowania działań niepożądaných w trakcie leczenia octanem glatirameru.....	41
Tab. 13. Stanowiska AOTM dotyczące świadczeń zarejestrowanych w leczeniu stwardnienia rozсіяnego (źródło: strona internetowa AOTM). ....	45
Tab. 14. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania fumaranu dimetylu (Tecfidera®) ze środków publicznych.....	52
Tab. 15. Przegląd leków immunomodulujących refundowanych w Polsce w leczeniu SM zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014. ....	54
Tab. 16. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozсіяnego interferonem beta i octanem glatirameru (opis skali EDSS w aneksie 10.1). ....	56
Tab. 17. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozсіяnego wg McDonalda (2005).....	56
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	59
Tab. 19. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności.....	60

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> Miller E, Mrowicka M, Żołątyński K, Kędziora J. Stres oksydacyjny w stwardnieniu rozsianym. Pol. Merk. Lek. 2009;27(162):499.

<sup>2</sup> Atlas of MS 2013. Mapping Multiple Sclerosis Around The World. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).

[http://www.msif.org/includes/documents/cm\\_docs/2013/m/msif-atlas-of-ms-2013-report.pdf?f=1](http://www.msif.org/includes/documents/cm_docs/2013/m/msif-atlas-of-ms-2013-report.pdf?f=1) [dostęp 20.03.2014]

<sup>3</sup> Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. BMC Neurol. 2013 Sep 26;13:128.

<sup>4</sup> Atlas 2008. Multiple Sclerosis Resources in the World. 2008. World Health Organization (WHO). Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563758\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563758_eng.pdf?ua=1)  
[dostęp 18.03.2014]

<sup>5</sup> [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) [dostęp 27.05.2014]

<sup>6</sup> Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008.

[http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf)  
[dostęp 18.03.2014]

<sup>7</sup> Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. Barometr SM 2013.

<http://www.ms-sep.be/userfiles/files/emsp/MS%20Barometer%202013.pdf> [dostęp 18.03.2014]

<sup>8</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 8 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60miesiący preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

<sup>9</sup> Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicenter pilot study. Neurologia i neurochirurgia polska 2010;44(5):443-52.

<sup>10</sup> Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008;

[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf) [stan na 10.03.2013]

<sup>11</sup> 293. Lobinska A, Stelmasiak Z. Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2004;38(5):361-66.

<sup>12</sup> Wender M, Kowal P, Pruchnik-Grabowska D, Hertmanowska H, Marcinkowski J, Zielinska M, et al. The clustering of multiple sclerosis in various administrative subunits of western Poland. *J Neurol* 1985;232(4):240-5.

<sup>13</sup> Wender M, Pruchnik-Grabowska D, Hertmanowska H, Kowal P, Zielinska M, Namysl I, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in western Poland--a comparison between prevalence rates in 1965 and 1981. *Acta Neurol Scand* 1985;72(2):210-7.

<sup>14</sup> Cendrowski WS. Ethnic Aspects of Multiple Sclerosis in Central and Northern Poland. *J Neurol Sci* 1964;64:390-3.

<sup>15</sup> Potemkowski A, Walczak A, Nocon D, Fabian A, Nowacki P. Epidemiological analysis of multiple sclerosis in the Szczecin region, north-western part of Poland (1960-1992). In: Finrnhaber W, Lauer K, Neurologie DGf, editors. *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update - proceedings of the International Symposium "The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Europe - An Update"*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press, 1994: 249-54.

<sup>16</sup> Potemkowski A. Analiza epidemiologiczna stwardnienia rozsianego w wojewodztwie szczecińskim: ocena zachorowalności i chorobowości w latach 1993-1995. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1999;33:575-85.

<sup>17</sup> Cendrowski WS. Multiple sclerosis in a small urban community in central Poland. *J Neurol Sci* 1965;2(1):82-6.

<sup>18</sup> Zaborski J, Członkowska A. Stwardnienie rozsiane – próby leczenia aktywnych postaci. *Terapia* 2000; 96: 41-47.

<sup>19</sup> [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) [dostęp 03.06.2014]

<sup>20</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie\\_rozsiane/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_37\\_12\\_2010\\_natalizumab\\_Tysabri.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_37_12_2010_natalizumab_Tysabri.pdf)

<sup>21</sup> Cendrowski W.: *Stwardnienie rozsiane*. PZWL, Warszawa 1993.



- <sup>22</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60miesiący preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.
- <sup>23</sup> Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1(3):92-8.
- <sup>24</sup> Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M et al. Analiza polimorfizmu eksonu 4 NFKBIL1 w populacji chorych na stwardnienie rozsiane. *Pol. Merk. Lek.* 2010;27(167):366-70.
- <sup>25</sup> Hassan-Smith G, Douglas MR. Epidemiology and diagnosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* 2011;72(10):M146-51.
- <sup>26</sup> Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
- <sup>27</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2012
- <sup>28</sup> Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1(3):99-105.
- <sup>29</sup> Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine* 2011;72(11):M174-6.
- <sup>30</sup> Polman CH, Reingold S.C., Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revision to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69(2):292-302.
- <sup>31</sup> Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012;8(2):76-83.
- <sup>32</sup> NICE. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. November 2003. <http://guidance.nice.org.uk/CG8> [dostęp 27.05.2014]
- <sup>33</sup> NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2007. <http://guidance.nice.org.uk/TA127> [dostęp 27.05.2014]
- <sup>34</sup> NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. April 2012. <http://guidance.nice.org.uk/TA254> [dostęp 27.05.2014]
- <sup>35</sup> NICE. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. January 2014. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14353/66336/66336.pdf> [dostęp 27.05.2015]

<sup>36</sup> NICE. Multiple sclerosis (relapsin-remitting) – dimethyl fumarate [ID585].

<http://guidance.nice.org.uk/TAG/340> [dostęp: 27.05.2014]

<sup>37</sup> EMSP - European MS Platform. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)

<http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf> [dostęp 27.05.2014]

<sup>38</sup> Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255(10):1449-63.

<sup>39</sup> Gilhus NE, Barnes M, Brainin M. European Handbook of Neurological Management. 2011; Volume 1, 2nd Edition.

<sup>40</sup> National Multiple Sclerosis Society. Disease Management Consensus Statement. [http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/ExpOp\\_Consensus.pdf](http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/ExpOp_Consensus.pdf) [dostęp 28.05.2014]

<sup>41</sup> Goodin DS, Frohman EM, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58;169.

<http://www.neurology.org/content/58/2/169.full.pdf> [dostęp 27.05.2014]

<sup>42</sup> Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, et al. Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review) : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;71;766.

<http://www.neurology.org/content/71/10/766.full.pdf> [dostęp 27.05.2014]

<sup>43</sup> Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61;1332. <http://www.neurology.org/content/61/10/1332.full.pdf> [dostęp 27.05.2014]

<sup>44</sup> Marriott JJ, Miyasaki MJ, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74;1463.

<http://www.neurology.org/content/74/18/1463.full.pdf> [dostęp 27.05.2014]

- <sup>45</sup> CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 2013;1(2C).  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_TR\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf)  
[dostęp 27.05.2014]
- <sup>46</sup> Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis.  
[http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN\\_MS\\_Guidelines\\_2009\\_Final%281%29.pdf](http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf) [dostęp 16.01.2013]
- <sup>47</sup> Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. review 354 A statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* (2012) 162:354–366.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354\\_2012\\_Article\\_123.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438392/pdf/10354_2012_Article_123.pdf) [dostęp 27.05.2014]
- <sup>48</sup> Tecfidera®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- <sup>49</sup> Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
- <sup>50</sup> Kita M, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):253-7.
- <sup>51</sup> Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12): 1098-1107.
- <sup>52</sup> Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):243-52.
- <sup>53</sup> Kappos L, Gold R, Miller DH, MacManus DG, Havrdova E, Limmroth V. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *The Lancet* 2008; 372:1463-72.
- <sup>54</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- <sup>55</sup> Avonex®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- <sup>56</sup> Rebif®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- <sup>57</sup> Betaferon®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- <sup>58</sup> Extavia®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<sup>59</sup> Copaxone®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<sup>60</sup> SMC. Dimethyl fumarate 120mg, 240mg gastro-resistant hard capsules (Tecfidera®) SMC No. (886/13)

[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/886\\_13\\_dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera/dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/886_13_dimethyl_fumarate_Tecfidera/dimethyl_fumarate_Tecfidera) [dostęp: 27.05.2014]

<sup>61</sup> HAS. Commission de la transparence. Avis 7 mai 2014. TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante B/14 (CIP : 34009 274 978 8 9) TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante B/56 (CIP : 34009 274 979 4 0).

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1743057/fr/tecfidera07052014avisct13005](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743057/fr/tecfidera07052014avisct13005) [dostęp: 27.05.2014]

<sup>62</sup> CADTH. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Dimethyl Fumarate (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.). Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tecfidera\\_September\\_30-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf) [dostęp:27.05.2014]

<sup>63</sup> PBAC. Public Summary Documents. Dimethyl Fumarate, capsules, 120 mg and 240 mg, Tecfidera® - July 2013 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate-psd-07-2013.pdf> [dostęp: 27.05.2014]

<sup>64</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014

[http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/excel\\_doc/0005/17573/Obwieszczenie.xls](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/excel_doc/0005/17573/Obwieszczenie.xls) [dostęp 27.05.2014]

<sup>65</sup> Załącznik B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35). [http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/17854/zal-B29.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0007/17854/zal-B29.pdf) [dostęp:27.05.2014]

<sup>66</sup> Polman CH, Reingold SC, Eden G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria”. *Ann. Neurol.* 2005;58:840–6.

<sup>67</sup> Załącznik B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).

[http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/17864/zal-B46.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/17864/zal-B46.pdf) [dostęp:27.05.2014]

<sup>68</sup>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku <http://isip.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20120000388&type=2> [dostęp 27.05.2014]

<sup>69</sup> Immunex Corporation Novantrone® (Mitoxantrone HCL) P&CNS Advisory Committee Briefing Document. Appendix A: Extended Disability Status Scale (EDSS). FDA.