



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Teryflunomid, fumaran dimetylu, interferon beta,  
peginterferon beta-1a, octan glatirameru  
w stwardnieniu rozsianym**

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności  
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie  
programu lekowego: „Leczenie stwardnienia  
rozsianego (ICD-10 G 35)”**

Raport nr: OT.434.21.2017

Data ukończenia: 8 czerwca 2017 r.

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>ABN</b>              | Association of British Neurologists   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji  |
| <b>AHRQ</b>             | Agency for Healthcare Research and Quality  |
| <b>ARR</b>              | roczny wskaźnik nawrotu (ang. <i>annualized relapse rate</i> )  |
| <b>ATC</b>              | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna  |
| <b>AWMSG</b>            | All Wales Medicines Strategy Group  |
| <b>CADTH</b>            | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  |
| <b>CRD</b>              | Centre for Reviews and Dissemination  |
| <b>CHB</b>              | Cena hurtowa brutto   |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CIS</b>              | klinicznie izolowany zespół (ang. <i>clinically isolated syndrome</i> )   |
| <b>DACEHTA</b>          | Danish Centre for Health Technology Assessment  |
| <b>DGL</b>              | Departament Gospodarki Lekami   |
| <b>DGN</b>              | Deutsche Gesellschaft für Neurologie  |
| <b>DHO-DH</b>           | dehydrogenaza dihydroorotanowa (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> )  |
| <b>DMA</b>              | Danish Medicines Agency   |
| <b>EAN</b>              | Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )  |
| <b>EDSS</b>             | rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> )  |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>FS</b>               | układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku (ang. <i>functional systems</i> ) |
| <b>GA</b>               | octan glatirameru   |
| <b>GKS</b>              | glikokortykosteroidy  |
| <b>GMMG</b>             | Greater Manchester Medicines Management Group   |
| <b>HAS</b>              | Haute Autorité de Santé   |
| <b>HTA</b>              | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )  |
| <b>IECS</b>             | Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy  |
| <b>IFN-γ</b>            | interferon gamma  |
| <b>IRF</b>              | Institute for Rational Pharmacotherapy  |
| <b>IQWiG</b>            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| <b>KCE</b>              | Belgian Health Care Knowledge Centre  |
| <b>Komparator</b>       | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>              | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)  |
| <b>MRI</b>              | Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )  |
| <b>MS</b>               | stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )   |
| <b>MSFC</b>             | Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozszianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )  |
| <b>MZ</b>               | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NAD(P)H</b>          | dinukleotyd n kotynoamidoadeninowy  |
| <b>NCPE</b>             | National Centre for Pharmacoeconomics   |
| <b>NFZ</b>              | Narodowy Fundusz Zdrowia  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>NHS</b>                     | National Health Service  |
| <b>NICE</b>                    | National Institute for Health and Care Excellence  |
| <b>OUN</b>                     | ośrodkowy układ nerwowy  |
| <b>PASAT</b>                   | test dodawania ze słuchu   |
| <b>PBAC</b>                    | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee   |
| <b>PPMS</b>                    | postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsiałego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> )  |
| <b>PRMS</b>                    | postać pierwotnie postępująca z rzutami (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> )  |
| <b>PTAC</b>                    | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee   |
| <b>PTSR</b>                    | Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsiałego  |
| <b>PTN</b>                     | Polskie Towarzystwo Neurologiczne  |
| <b>RRMS</b>                    | postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsiałego (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )  |
| <b>RCT</b>                     | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )   |
| <b>RR</b>                      | wskaźnik nawrotu (ang. <i>relapse rate</i> )   |
| <b>SMC</b>                     | Scottish Medicines Consortium  |
| <b>SMCG</b>                    | Spanish Microscopic Colitis Group  |
| <b>SPMS</b>                    | postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsiałego (ang. <i>Secondary Progressive MS</i> )   |
| <b>Technologia</b>             | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| <b>TLV</b>                     | Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Czynnik martwicy guza $\alpha$ (alfa) (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )   |
| <b>UCZ</b>                     | urzędowa cena zbytu  |
| <b>Ustawa o refundacji</b>     | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)                            |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b>  | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)  |
| <b>WLF</b>                     | wysokość limitu finansowania   |
| <b>ZN</b>                      | Zorginstituut Nederland  |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....  | <b>7</b>  |
| 2.1 Zakres oceny programu lekowego .....   | 8         |
| 2.1.1 Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego .....  | 8         |
| <b>3. Problem zdrowotny</b> .....  | <b>13</b> |
| 3.1. Problem zdrowotny .....   | 13        |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....   | 16        |
| <b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne</b> .....  | <b>18</b> |
| 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii do stosowania poza wskazaniem rejestracyjnym .....                                  | 18        |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....  | 19        |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne .....   | 21        |
| <b>5. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii</b> .....  | <b>23</b> |
| 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....  | 29        |
| <b>7. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....  | <b>32</b> |
| 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....  | 32        |
| 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....   | 33        |
| <b>Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla leków stosowanych u dzieci w wieku 12 – 18 lat</b> .....                    | <b>33</b> |
| <b>Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży</b> .....                    | <b>34</b> |
| Ograniczenia analizy klinicznej .....  | 37        |
| <b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> .....      | <b>38</b> |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....  | 38        |
| 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....  | 39        |
| <b>9. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....  | <b>41</b> |
| <b>10. Źródła</b> .....  | <b>44</b> |
| <b>11. Załączniki</b> .....  | <b>46</b> |
| Strategie wyszukiwania publikacji .....  | 46        |
| Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do oceny stosowania fumaranu dimetylu, teryflunomidu i peginterferonu beta-1a ..... | 53        |
| Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do oceny stosowania octanu glatirameru .....  | 54        |

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2017-05-29  
PLA.4604.431.2017.PB.1  
PLA.4604.431.2017.PB.2

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

1. PLA.4604.431.2017.PB.1:

- Aubagio, *teriflunomidum*, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991088170;
- Tecfidera, *dimethylis fumaras*, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps., kod EAN: 0646520415445;
- Tecfidera, *dimethylis fumaras*, kaps. dojel. twarde, 240 mg, 56 kaps., kod EAN: 0646520415452;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274

we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: leczenie pacjentów w wieku od 12 lat.

2. PLA.4604.431.2017.PB.2:

Program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Typ zleceń: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, interferon beta są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

| Nazwa produktu leczniczego | Skład              | Dawka    | Wielkość opakowania                        | EAN           | Podmiot odpowiedzialny |
|----------------------------|--------------------|----------|--|---------------|------------------------|
| Tecfidera                  | Dimethylis fumaras | 120 mg   | 14 kaps.                                   | 0646520415445 | Biogen Idec Ltd        |
|                            |                    | 240 mg   | 56 kaps.                                   | 0646520415452 |                        |
| Copaxone                   | Glatirameri acetat | 20 mg/ml | 28 szt. (4 blist. po 7 amp.-strz. po 1 ml) | 5909990017065 | TEVA<br>Pharmaceutical |

|                  |                         |              |  |               |                            |
|------------------|-------------------------|--------------|--|---------------|----------------------------|
|                  |                         | 40 mg/ml     | 12 amp.-strz. po 1 ml                                  | 5909991216382 | Ltd                        |
| <b>Remurel</b>   |                         | 20 mg/ml     | 28 amp.-strz.  | 5909991282882 | Alvogen IPCo S.àr.1        |
| <b>Avonex</b>    | Interferonum beta-1a    | 30 µg/0,5 ml | 4 amp.-strz. + 4 igły                                  | 5909990008148 | Biogen Idec Ltd            |
|                  |                         |              | 4 wstrz.   | 5909991001407 |                            |
| <b>Rebif 44</b>  | Interferonum beta-1a    | 44 µg/0,5 ml | 4 wkł.a 1,5 ml   | 5909990728497 | Merc Serono Europe Limited |
|                  |                         |              | 12 amp.-strz.a 0,5 ml                                  | 5909990874934 |                            |
| <b>Betaferon</b> | Interferonum beta-1b    | 250 µg/ml    | 15 zest.   | 5909990619375 | Bayer AG                   |
| <b>Extavia</b>   |                         |              | 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczaln ka | 5909990650996 | Novartis Pharma GmbH       |
| <b>Plegridy</b>  | Peginterferonum beta-1a | 63 µg; 94 µg | 2 wstrz.po 0,5 ml                                      | 0646520437201 | Biogen Idec Ltd            |
|                  |                         |              | 2 amp.-strz.po 0,5 ml                                  | 0646520441970 |                            |
|                  |                         | 125 µg       | 2 wstrz.po 0,5 ml                                      | 0646520442113 |                            |
|                  |                         |              | 2 amp.-strz.po 0,5 ml                                  | 0646520442274 |                            |
| <b>Aubagio</b>   | Teriflunomidum          | 14 mg        | 28 tabl.   | 5909991088170 | Sanofi-Aventis Groupe      |

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

„Leczenie stwardnienia rozszianego (ICD-10 G 35)”

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Ze względu na podobny zakres obu zleceń postanowiono opracować jeden wspólny raport.

### Zlecenie PLA.4604.431.2017.PB.1

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 25 maja 2017 r. znak PLA.4604.431.2017.PB.1 (data wpływu do AOTMiT 29.05.2017) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- Aubagio, *teriflunomidum*, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991088170;
- Tecfidera, *dimethylis fumaras*, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps., kod EAN: 0646520415445;
- Tecfidera, *dimethylis fumaras*, kaps. dojel. twarde, 240 mg, 56 kaps., kod EAN: 0646520415452;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz.po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113;
- Plegridy, *peginterferonum beta-1a*, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniu leczenia pacjentów w wieku od 12 lat. Ponadto do zlecenia załączono projekt programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, uwzględniający w kryteriach kwalifikacji ww. wskazanie off-label.

Wskazane produkty nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w ww. wskazaniu.

Ze względu na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe przygotowanie pełnego raportu HTA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA. W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Opisano problem zdrowotny na podstawie odnalezionej literatury przedmiotu;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

### Zlecenie PLA.4604.431.2017.PB.2

Pismem z dnia 26.05.2017 r., znak PLA.4604.431.2017.PB.2 (data wpływu do AOTMiT: 29.05.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości, oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. W załączeniu przekazana została proponowana treść programu lekowego (wspólny załącznik do zlecenia PLA.4604.431.2017.PB.1 oraz PLA.4604.431.2017.PB.2). Zgodnie ze

---

zleceniem Ministra Zdrowia opinia Prezesa AOTMiT powinna dotyczyć zmian wymienionych w treści pisma zlecającego:

- usunięcie z przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru pkt. 3 – ciąża.
- zmiana brzmienia kryterium wykluczenia (pkt. 3) na: stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji).
- zmiana kryterium wykluczenia dla interferonu na limfopenia poniżej 500/ $\mu$ l.

Ze względu na fakt, iż powyższe zlecenia są ze sobą spójne w zakresie proponowanych zmian w programie lekowym (wspólny łącznik uwzględniający zmiany w programie lekowym z obu zleceń) wyniki analizy przedstawiono w jednym opracowaniu.

## **2.1 Zakres oceny programu lekowego**

### **2.1.1 Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego**

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego (ICD-10 G 35)” z treścią proponowaną oraz informacją zawartą w ChPL. W tabeli zaznaczono proponowane zmiany. Jednocześnie w komentarzu Agencji uwzględniono odniesienia do wytycznych praktyki klinicznej i opinii ekspertów, które zostały szczegółowo omówione w kolejnych rozdziałach.



Tabela 2. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

| Zapis aktualny  | Zapis proponowany   | ChPL  | Komentarz Agencji   |
|---|---|---|---|
| <b>Kryteria kwalifikacji</b>  |   |   |   |
| 1.3 Leczenie fumaranem dimetylu:<br>1) Wiek od <u>18</u> roku życia; (...)  | 1.3 Leczenie fumaranem dimetylu:<br>1) Wiek od <u>12</u> roku życia; (...)  | Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Tecfidera u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat. Brak dostępnych danych.<br><br>Ponadto w ChPL wskazano, iż nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.<br><br>Europejska Agencja Leków wskazała na konieczność przeprowadzenia badania w populacji dzieci powyżej 10 r.ż.*  | W przypadku 3 technologii medycznych: fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a oraz teryflunomidu zaproponowano rozszerzenie grupy pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie do pacjentów od 12. roku życia. Zgodnie z ChPL Tecfidera, Plegridy i Aubagio leków tych nie należy stosować u dzieci, a EMA zaleca dla tych leków przeprowadzenie dodatkowych badań w populacji powyżej 10 r.ż. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi leki te u pacjentów w wieku 16 – 18 lat mogą być przyjmowane jak u dorosłych. Młodszy pacjenci powinni być leczeni pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS |
| 1.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:<br>1) wiek od <u>18</u> roku życia; (...)   | 1.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)   | Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.<br><br>Europejska Agencja Leków wskazała na konieczność przeprowadzenia badania w populacji dzieci powyżej 10 r.ż.**   |   |
| 1.5 Leczenie teryflunomidem:<br>1) wiek od <u>18</u> roku życia; (...)  | 1.5 Leczenie teryflunomidem:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)  | Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Aubagio u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone.<br><br>Europejska Agencja Leków wskazała na konieczność przeprowadzenia badania w populacji dzieci powyżej 10 r.ż.***   |   |
| <b>Schemat dawkowania leków w programie</b>   |   |   |   |
| 1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:<br><br>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów | 1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:<br><br>1) Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Lecznicych.<br><br><u>2) dawkowanie octanu glatirameru dla dawki</u> | <u>ChPL Copaxone 20 mg</u><br><br>Nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie lek Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych.<br><br><u>ChPL Remurel</u><br><br>Nie przeprowadzono randomizowanych, | W schemacie dawkowania dodano informację o sposobie i dawce octanu glatirameru podawanego dzieciom i młodzieży. Według ChPL Copaxone octan glatirameru może być podawany dzieciom od 12 r.ż. w niższej dostępnej dawce – 20 mg.   |

| Zapis aktualny  | Zapis proponowany  | ChPL  | Komentarz Agencji  |
|---|--|---|--|
| Lecznicych.   | <u>20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</u>   | kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednak opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, otrzymującej glatirameru octan codziennie we wstrzyknięciu podskórnym jest podobny do obserwowanego u osób dorosłych.   |  |
| <b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>  |  |   |  |
| 2.2 Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:<br>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;<br>2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;<br>3) <u>ciąża</u> ;<br>4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. | 2.2 Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:<br>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;<br>2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;<br>3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. | <u>ChPL Copaxone 20 mg i 40 mg</u><br>Aktualne dane dotyczące kobiet w ciąży wskazują, że produkt Copaxone nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód/norodka. Dotychczas brak jest istotnych danych epidemiologicznych. Jako środek ostrożności zaleca się unkanie stosowania produktu Copaxone podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.<br><u>ChPL Remurel</u><br>Glatirameru octan jest przeciwwskazany (...) u kobiet w ciąży.<br>Dane dotyczące stosowania glatirameru octanu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznane. Stosowanie glatirameru octanu jest przeciwwskazane w czasie ciąży. Podczas stosowania tego produktu leczniczego należy wdrożyć antykoncepcję. | Zmiana polega na usunięciu w przeciwwskazaniach do stosowania octanu glatirameru ciąży.<br>4 z 6 odnalezionych rekomendacji klinicznych dot. leczenia SM (lata 2011 – 2016) wskazują, że stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, do których należy octan glatirameru, jest przeciwwskazane w ciąży. Trzy z nich odnoszą się bezpośrednio do octanu glatirameru. Pozostałe rekomendacje nie odnoszą się do tego problemu.<br>Zidentyfikowano również jedną rekomendację refundacyjną (2013 r.), wg której ze względu na niepewności związane z bezpieczeństwem stosowania octanu glatirameru w ciąży, lek ten nie jest rekomendowany w przypadku kobiet ciężarnych. |
| <b>Kryteria wyłączenia</b>  |  |   |  |
| Dla pkt:<br>4.1 Leczenie interferonem beta<br>4.2 Leczenie octanem glatirameru<br>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu<br>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a<br>4.5 Leczenie teryflunomidem<br>Kryteria wyłączenia w pkt 3 obejmowały:<br>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w                                   | Dla pkt:<br>4.1 Leczenie interferonem beta<br>4.2 Leczenie octanem glatirameru<br>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu<br>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a<br>4.5 Leczenie teryflunomidem<br>Kryteria wyłączenia w pkt 3 obejmować będą:<br>3) stan kliniczny chorego oceniany  | Charakterystyki produktów leczniczych zawierających wymienione substancje czynne nie odnoszą się do punktacji w skali niepełnosprawności EDSS.  | Możliwość udziału w programie pacjentów w gorszym stanie klinicznym mierzonym za pomocą skali EDSS może wpłynąć na zwiększenie populacji kwalifikującej się do leczenia.<br>W odnalezionych wytycznych klinicznych nie zamieszczono informacji dotyczących zakresu wartości oceny w skali EDSS. Natomiast rekomendacje refundacyjne wskazują   |

| Zapis aktualny  | Zapis proponowany  | ChPL  | Komentarz Agencji   |
|---|--|---|---|
| skali EDSS powyżej <u>4,5</u> (w trakcie remisji);  | w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej <u>5,0</u> (w trakcie remisji);   |   | następujące zakresy:<br>– kanadyjska rekomendacja z 2015 r. podaje wartość EDSS $\leq 5$ jako kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia fumaranem dimetylu,<br>– nowozelandzki komitet PTAC rekomenduje refundację fumaranu dimetylu, teryflunomidu, interferonu beta oraz octanu glatirameru w przypadku pacjentów z wynikiem EDSS w zakresie 0–4. Jako kryteria wyłączenia dla terapii interferonem beta podano następujące zmiany w wartości oceny za pomocą skali EDSS: od 0 do 3,0; 1,0 do 3,0; 1,5 do 3,5; 2,0 do 4,0; 2,5 do 4,5; 3,0 do 4,5; 3,5 do 4,5; 4,0 do 4,5. |
| 4. Kryteria wyłączenia:<br>4.1 Leczenie interferonem beta: (...)<br>8) Zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:<br>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,<br>b) leukopenia poniżej 3000/ $\mu$ l,<br>c) limfopenia poniżej <u>1000/<math>\mu</math>l</u> ,<br>d) trombocytopenia poniżej 75 000/ $\mu$ l<br>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; (...) | 4. Kryteria wyłączenia:<br>4.1 Leczenie interferonem beta: (...)<br>8) Zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:<br>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,<br>b) leukopenia poniżej 3000/ $\mu$ l,<br>c) limfopenia poniżej <u>500/<math>\mu</math>l</u> ,<br>d) trombocytopenia poniżej 75 000/ $\mu$ l<br>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; (...) | ChPL Betaferon, Avonex, Extavia i Rebif jako zdarzenie niepożądane w zakresie zaburzeń krwi i układu chłonnego wymieniają zmniejszenie liczby limfocytów ( $<1500/\text{mm}^3$ ). | Zaproponowano zmniejszenie poziomu limfocytów dyskwalifikujących pacjentów z leczenia. Zgodnie z przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia projektem programu lekowego, uwaga uwzględnia propozycje prof. Ryglewicz w zakresie zgodności z ChPL. ChPL Avonex, Rebif 44, Betaferon i Extavia nie wskazują jednak wartości limfopenii, przy której pacjenci nie mogą zostać włączeni do leczenia. Powyższe charakterystyki wskazują natomiast jako działania niepożądane interferonu beta możliwość powstania limfopenii.  |

\*W decyzji P/0132/2016 EMA wskazała zmiany w paediatric investigation plan dla leku Tecfidera. W decyzji uchylono obowiązek prowadzenia badań nad pacjentami młodszymi niż 10 lat. Wskazano natomiast konieczność przeprowadzenia otwartego, randomizowanego, wielośrodkowego, aktywnie kontrolowanego badania na grupach równoległych oceniającego efektywność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Badanie powinno zostać zakończone do września 2020 r.

\*\*W decyzji P/0040/2015 EMA wskazała zmiany w paediatric investigation plan dla leku Plegridy. W decyzji uchylono obowiązek prowadzenia badań nad pacjentami młodszymi niż 10 lat. Wskazano natomiast konieczność przeprowadzenia otwartego, randomizowanego, wielośrodkowego, aktywnie kontrolowanego badania na grupach równoległych oceniającego efektywność i bezpieczeństwo pegylowanego interferonu beta-1a u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Badanie powinno zostać zakończone do marca 2021 r.

\*\*\*W decyzji P/0099/2014 EMA wskazała zmiany w paediatric investigation plan dla leku Aubagio. W decyzji uchylono obowiązek prowadzenia badań nad pacjentami młodszymi niż 10 lat. Wskazano natomiast konieczność przeprowadzenia podwójnie zaślepionego, randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania na

grupach równoległych oceniającego efektywność, bezpieczeństwo/tolerancję i farmakokinetykę teryflunomidu u dzieci i młodzieży od 10 do 18 r.ż. z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Badanie powinno zostać zakończone do grudnia 2020 r.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja i klasyfikacja

##### ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niepełnosprawność stanowi duży problem społeczny.

#### Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. osób, zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. przypadków występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładnie znana.

#### Etiologia i patogenezę

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego. Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych.

#### Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remitting MS*, RRMS);
- pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS);
- wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami.

##### 1. Postać rzutowo-remisyjna (ang. *relapsing remitting MS*; RRMS)

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpieli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

##### 2. Postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive MS*; PPMS)

W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego. Tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego. W takich przypadkach badania laboratoryjne i radiologiczne nie wykazują dużej aktywności chorobowej.

**3. Postać wtórnie postępująca**, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (ang. *secondary progressive MS*; SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.

**4. Postać pierwotnie postępująca z rzutami** (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Oprócz czterech ww. głównych postaci mogą występować jeszcze inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową. Obecnie zdiagnozowanie pewnego klinicznie przypadku stwardnienia rozsiałego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

**Tabela 3. Objawy występujące w przebiegu SM**

| Objaw                         | Częstość występowania (%) |                     |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------|
|                               | Kiedykolwiek              | na początku choroby |
| niedowłady piramidowe         | 90                        | 25                  |
| zaburzenia czucia             | 85                        | 35                  |
| zaburzenia koordynacji        | 70                        | 15                  |
| zaburzenia kontroli zwieraczy | 65                        | 1                   |
| zaburzenia ostrości widzenia  | 60                        | 15                  |
| zawroty głowy                 | 60                        | 25                  |
| oczopląs                      | 50                        | 5                   |
| skurcze mięśniowe             | 50                        | 1                   |
| zespół zmęczenia              | 50                        | 2                   |
| podwójne widzenie             | 30                        | 8                   |
| dyzartria                     | 25                        | 1                   |
| dysfagia                      | 10                        | 0                   |

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem. Należą do nich:

- postać Marburga, czyli wariant choroby ciężki, szybko postępujący (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadzący do niepełnosprawności łącznie ze zgonem na tle niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu;
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

### Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsiałego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia<sup>1</sup>. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsiałego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”. [Źródło: Selmaj 2005]

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Głównie skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

| Nazwa skali  | Opis skali  |
|--|---|
| Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności i Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ) <b>EDSS</b>                  | <p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS</p> <p>1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, a bo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na które 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;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS – jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 a bo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS – jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, a bo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>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);</p> <p>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).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łózka 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);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozсіяnego.</p> |
| Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozсіяnym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ) <b>MSFC</b> | <p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <p>a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (T25FW),</p> <p>b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg)</p> <p>c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).</p>   |

## Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające  $\geq 24$ h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja *Polmana et al.*).

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

### Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

[Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji AOTMiT-OT-4351-6/2015]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji wystąpili do NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczebności populacji pacjentów z rozpoznaniem G35 wg ICD-10 – stwardnienie rozsiane. Otrzymane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Liczebność populacji chorych na stwardnienie rozsiane (G35 wg ICD-10) na podstawie danych NFZ**

| Rok  | Ogółem | Pacjenci w wieku 12 – 18 lat |
|------|--------|------------------------------|
| 2008 | 39 303 | 439                          |
| 2009 | 42 676 | 469                          |
| 2010 | 42 942 | 465                          |
| 2011 | 43 699 | 427                          |
| 2012 | 43 855 | 425                          |
| 2013 | 43 876 | 430                          |
| 2014 | 43 878 | 454                          |
| 2015 | 43 685 | 428                          |
| 2016 | 43 459 | 409                          |

Zgodnie z powyższymi danymi populacja pacjentów w wieku 12-18 lat stanowi jedynie około 1% wszystkich chorych na stwardnienie rozsiane. Liczba pacjentów zdiagnozowanych od 2009 roku utrzymuje się w względnie stałym poziomie.



Wg informacji przekazanych Agencji przez prof. Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, szacunkowa liczba dzieci ze stwardnieniem rozsianym w Polsce wynosi 100 osób, z czego kryteria włączenia do omawianego programu lekowego spełnia 10 – 20%. W związku z tym liczebność populacji, kwalifikującej się do programu lekowego po wprowadzeniu proponowanych zmian w oparciu o te dane wzrosłaby o 10 – 20 osób.

Natomiast wg opinii prof. Ryglewicz, odsetek kobiet ze stwardnieniem rozsianym, zachodzących w nieplanowe ciążę, wynosi ok. 5%.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii do stosowania poza wskazaniem rejestracyjnym

Zlecenie MZ w zakresie oceny stosowania leków u pacjentów pediatrycznych ze stwardnieniem rozsiałym dotyczy leków zawierających 3 substancje czynne: teryflunomid, fumaran dimetylu oraz peginterferon beta-1a. Scharakteryzowane w poniższej tabeli produkty lecznicze są finansowane ze środków publicznych i dostępne bezpłatnie dla pacjenta w ramach obowiązującego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsiałego (ICD-10 G 35)”. Wymienione preparaty należą do trzech różnych grup farmakoterapeutycznych.

Tabela 6. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych oraz zagadnienia rejestracyjne

| Nazwa handlowa                        | Aubagio  | Tecfidera   | Plegridy   |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Refundowane opakowania                | Aubagio, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl.  | Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg, 14 kaps.<br>Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg, 56 kaps.  | Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml<br>Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml<br>Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. po 0,5 ml<br>Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. po 0,5 ml   |
| Kod ATC                               | L04AA31 (selektywne leki immunosupresyjne)   | N07XX09 (inne leki wpływające na układ nerwowy)   | L03AB13 (substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony)   |
| Substancja czynna                     | teryflunomid   | fumaran dimetylu  | peginterferon beta-1a  |
| Droga podania                         | Podanie doustne  | Podanie doustne   | Podanie podskórne  |
| Wskazania zarejestrowane              | Produkt Aubagio jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym (ang. <i>Multiple Sclerosis, MS</i> ) o przebiegu rzutowo-ustępującym.   | Produkt leczniczy Tecfidera jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego.   | Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsiałego.   |
| Wnioskowane wskazanie                 | Leczenie pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsiałego (ICD-10 G 35)   |   |  |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu – dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase, DHO-DH</i> ), wymaganego do syntezy pirymidyny <i>de novo</i> . W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny <i>de novo</i> . Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów. | Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsiałym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ ang. ( <i>erythroid derived 2</i> ) like 2]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]). | Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsiałego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie up-regulation), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „down-regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe |

| Nazwa handlowa         | Aubagio  | Tecfidera  | Plegridy  |
|------------------------|--|--|---|
|                        |  |  | mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozsiałym (SM) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SM jest tyko częściowo poznana. |
| Podmiot odpowiedzialny | Sanofi-Aventis Groupe<br>54, rue La Boétie<br>F-75008 Paryż<br>Francja | Biogen Idec Ltd<br>Innovation House<br>70 Norden Road Maidenhead<br>Berkshire SL6 4AY<br>Wielka Brytania | BIOGEN IDEC LIMITED<br>Innovation House<br>70 Norden Road Maidenhead<br>Berkshire SL6 4AY<br>Wielka Brytania  |
| Dopuszczenie do obrotu | 26 sierpnia 2013 r.  | 30 stycznia 2014 r.  | 18 lipca 2014 r.  |

[Źródło: ChPL Tecfidera ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx\\_131664\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf), data dostępu: 06.06.2017 r.)

ChPL Aubagio ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx\\_133467\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx_133467_pl.pdf), data dostępu: 06.06.2017 r.)

ChPL Plegridy ([http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx\\_129034\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_pl.pdf), data dostępu: 06.06.2017 r.)

Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie preparatów Aubagio (teryflunomid), Tecfidera (fumaran dimetylu), Plegridy (peginterferon beta-1a) we wskazaniu pozarejstryjnym leczenie stwardnienia rozsiałego u pacjentów w wieku do 12 lat nie było dotychczas przedmiotem oceny Agencji i Rady Przejrzystości.

W poniższej tabeli przedstawiono wcześniejsze oceny technologii ocenianych we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsiałego w populacji osób dorosłych.

**Tabela 7 Oceny wnioskowanych technologii medycznych we wskazaniu leczenia stwardnienia rozsiałego u dorosłych**

| Data i nr stanowiska/uchwały   | Leki                             | Wskazanie   | Opinia   |
|--|----------------------------------|---|--|
| <b>Rekomendacja Prezesa nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r.</b>                                      | Plegridy (peginterferon beta-1a) | Leczenie stwardnienia rozsiałego peginterferonem beta 1-a (ICD-10: G35) | Warunkowo pozytywna<br><u>Uzasadnienie:</u><br>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją wnioskowanego preparatu na proponowanych przez wnioskodawcę warunkach finansowania.<br>Prezes rekomenduje objęcie preparatu Plegridy refundacją jedynie pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego interferonu beta-1a.<br>W rekomendacji podkreślono, że terapia preparatem Plegridy jest porównywalna pod względem efektywności klinicznej z innymi interferonami i octanem glatirameru. Wydaje się także kosztowo efektywna i podnosząca komfort terapii ze względu na formę podania leku. |
| <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2015, 78/2015, 79/2015, 80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r.</b> |                                  |   | Pozytywna<br><u>Uzasadnienie:</u><br>W opinii Rady skuteczność leku w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiałego została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym. Stosowanie leku jest także zgodne z wytycznymi klinicznymi, a jego użyteczność jest wskazywana przez ekspertów   |

| Data i nr stanowiska/uchwały   | Leki                                | Wskazanie  | Opinia  |
|--|-------------------------------------|--|---|
|  |                                     |  | <p>klinicznych.</p> <p>Rada Przejrzystości odrzuciła proponowany mechanizm podziału ryzyka twierdząc, że terapia wnioskowanym lekiem nie powinna być droższa niż koszt leczenia najtańszym obecnie stosowanym preparatem interferonu w SM.</p>  |
| <p><b>Rekomendacja Prezesa nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r.</b></p>                     | <p>Aubagio (teriflunomide)</p>      | <p>Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G.35)</p> | <p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że mimo wykazania zbliżonej skuteczności klinicznej teryflunomidu do interferonu beta 1-a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, skuteczność preparatu w wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby nie została udowodniona. Wobec istnienia innych opcji terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania także w wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby, w ocenie Prezesa niezasadne byłoby wprowadzenie do refundacji kolejnego leku, którego zastosowanie nie byłoby tak kompleksowe.</p> |
| <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r.</b></p>           |                                     |  | <p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Przejrzystości przy braku dowodów na wyższą korzyść kliniczną teryflunomidu względem innych dostępnych opcji terapeutycznych, bardzo wysoki koszt terapii tym lekiem nie jest uzasadniony.</p>  |
| <p><b>Rekomendacja Prezesa nr 30/2015 z dnia 1 grudnia 2014 r.</b></p>                       | <p>Tecfidera (fumaran dimetylu)</p> | <p>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</p>                 | <p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, stwierdził, że obecne wnioskowanie na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego opiera się jedynie na wynikach porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej. Prezes zwrócił uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem. Prezes podkreślił także wysoki koszt terapii w porównaniu do innych obecnie refundowanych technologii w ocenianym wskazaniu.</p>   |
| <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 351/2014 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.</b></p> |                                     |  | <p>Negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Przejrzystości brak jest wyników obserwacji długoterminowej chorych leczonych fumaranem dimetylu, a porównania z innymi komparatorami mają wyłącznie charakter pośredni. Rada zwróciła uwagę, że lek nie jest obecnie rekomendowany w standardach postępowania towarzystw naukowych u chorych na stwardnienie rozsiane. Podkreślono także, że lek nie jest refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski, a w analizach farmakoekonomicznych zwraca się uwagę na bardzo wysoki koszt terapii.</p>  |

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi do leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego należą interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid i alemtuzumab.

Zgodnie z ChPL ww. leków dwie substancje czynne (interferon beta oraz octan glatirameru) mogą być stosowane w populacji dzieci od 12 r.ż.

ChPL leków zawierających octan glatirameru wskazują:

- Copaxone 20 mg – nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie lek Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Charakterystyki produktów leczniczych zawierających interferon beta również wskazują na możliwość stosowania tej substancji w populacji dzieci od 12 r.ż.:

- Avonex – ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u nastolatków w wieku od 12 do 16 lat, przyjmujących produkt AVONEX w dawce 30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych.
- Rebif – nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.
- Extavia – nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych u dzieci lub młodzieży. Dostępne są jednak pewne dane dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, które sugerują, że bezpieczeństwo stosowania leku Extavia w tej grupie jest takie samo, jak u dorosłych.
- Betaferon – 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 Betaferon w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych.

Aktualny program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego nie ogranicza możliwości stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru do populacji osób dorosłych. Ograniczenie to dotyczy natomiast pozostałych substancji czynnych, ocenianych w niniejszym zleceniu we wskazaniu off-label tj. fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid. Tym samym powyższe leki należy uznać za odpowiednie komparatory dla trzech ocenianych technologii.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 eksperta klinicznego. Szczegóły przekazanej opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych ws. zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”**

| Proponowane zmiany  | Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz<br>Konsultant Krajowy ds. Neurologii   |
|---|---|
| 1.3 Leczenie fumaranem dimetylu:<br>1) Wiek od <u>12</u> roku życia; (...)  | O zmianę kwalifikacji w zakresie wieku z „od 18 roku życia” na „od 12 r.ż.” występowali neurologi dziecięcy. U dzieci bardzo istotne znaczenie ma możliwość podawania leku doustnie (fumaran dimetylu, teryflunomid) lub w iniekcjach stosowany rzadziej. (peginterferon beta 1 a). Dlatego uważam, że taka zmiana jest jak najbardziej uzasadniona, profil bezpieczeństwa tych leków jest dobry.   |
| 1.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)   |   |
| 1.5 Leczenie teryflunomidem:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)  |   |
| 2. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:<br><br>2) <u>dawkowanie octanu glatirameru dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</u>  | Zapis dotyczący dawkowania glatirameru jest zgodny z CHPL.  |
| 2.2 Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:<br>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;<br>2) ciąża<br>3) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;<br><br>• inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   | Usunięcie ciąży z przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru pkt. 3 jest zgodny z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Copaxonu. Zmiana została wprowadzona, gdyż badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję, co znalazło potwierdzenie w oparciu o wieloletnie obserwacje kliniczne. Tak jak zostało napisane w ChPL-u – aktualne dane dotyczące kobiet w ciąży wskazują, że produkt leczniczy Copaxone nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód/norowodka.<br><br>Nie potrafię zająć stanowiska odnośnie generyku Copaxonu (Remurel TM). Jest to nowy produkt leczniczy i uważam, że w tym zakresie powinni zająć stanowisko specjaliści z Instytutu Leków, czy Remurel, który jest obecnie wprowadzany powinien w tym zakresie być tak samo traktowany jak Copaxone. W przypadku wątpliwości proponuje wpis do Programu w pkt 2.2.4. ciąża (dotyczy tylko produktu Remurel TM). |
| Dla pkt:<br>4.1 Leczenie interferonem beta<br>4.2 Leczenie octanem glatirameru<br>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu<br>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a<br>4.5 Leczenie teryflunomidem<br>Kryteria wyłączenia w pkt 3 obejmować będą: stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej <u>5.0</u> (w trakcie remisji);  | Zmiana kryterium wykluczenia z powyżej 4.5 pkt na powyżej 5.0 jest jak najbardziej uzasadniona, ponieważ Program w aktualnie obowiązującej wersji dopuszcza włączanie pacjentów z EDSS = 5.   |
| 5. Kryteria wyłączenia:<br>5.1 Leczenie interferonem beta: (...)<br>9) Zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:<br>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,<br>b) leukopenia poniżej 3000/ $\mu$ l,<br>c) limfopenia poniżej <u>500</u> / $\mu$ l,<br>d) trombocytopenia poniżej 75 000/ $\mu$ l<br><br>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; (...) | Słusznie przyjęta została zasada, że kryterium wykluczenia dla interferonu beta w zakresie limfopenii powinno być poniżej 500nl – taki wniosek w oparciu o własne doświadczenia kliniczne zgłaszało wielu neurologów.   |

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>,
- <https://scholar.google.pl/>,
- [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com),
- Bazy PubMed oraz Embase,
- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- <http://www.prescrire.org/>,
- [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org),
- <http://kce.fgov.be>,
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov),
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 31.05 – 01.06.2017 r.

### **Rekomendacje kliniczne odnoszące się do wieku pacjentów rozpoczynających terapię fumaranen dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem.**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych. W rekomendacjach odnaleziono informacje na temat stosowania peginterferonu beta 1-a (PTN 2016), fumaranu dimetylu (PTN 2016, ABN 2015) oraz teryflunomidu (PTN 2016, ABN 2015) u dzieci. Wytyczne ABN 2015 i PTN 2016 wskazują, iż leki te u pacjentów w wieku 16 – 18 lat mogą być przyjmowane jak u dorosłych. Młodszy pacjenci powinni być leczeni pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS.

**Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wieku pacjentów, od którego mogą rozpocząć terapię fumaranem dimetylu, peginterferonem beta i teryflunomidem.**

| Kraj / region   | Organizacja, rok   | Rekomendowane interwencje  |
|-----------------|--|--|
| Polska          | <p><b>PTN 2016</b><br/><b>Polskie Towarzystwo Neurologiczne</b></p>    | <p><b>Wytyczne dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego.</b></p> <p>Większość leków zarejestrowanych do stosowania w SM nie była badana w populacji dziecięcej. Według opinii autorów niniejszych zaleceń wszystkie wymienione poniżej leki mogą być stosowane u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.</p> <p>Rekomendacja jako opcje leczenia rzutu SM wymienia: gl kortykosteroidy (GKS) i immunoglobuliny.</p> <p>W ramach leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stosuje się leki modyfikujące przebieg SM, do których jako leki I linii leczenia zalicza się <b>interferon beta</b>, octan glatirameru, <b>fumaran dimetylu</b>, <b>teryflunomid</b> i alemtuzumab, a do leków II linii: natalizumab, fingolimod, mitoksantron.</p> <p>W ramach leczenia postaci wtórnie postępującej stosuje się interferon beta 1-a, interferon beta 1-a oraz mitoksantron.</p> <p><b>Pegylowana postać IFNβ1a</b> o długim czasie działania umożliwia podawanie leku co 2 tygodnie.</p> <p>Octan glatirameru jest rekomendowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM oraz CIS. Jest podawany s.c. raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu.</p> <p>Leczenie za pomocą IFNβ1a i octanem glatirameru powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków.</p> <p><b>Teryflunomid i fumaran dimetylu</b> są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania.</p> <p><b>Fumaran dimetylu</b> jest stosowany we wskazaniu: rzutowo-remisyjna postać SM. Fumaran dimetylu jest podawany w dawce 240 mg dwa razy/dobę. Podczas leczenia fumaranem dimetylu należy kontrolować obraz morfologiczny krwi, w tym liczbę limfocytów.</p> <p><b>Teryflunomid</b> stosuje się w rzutowo-remisyjnej postaci SM. Teryflunomid dostępny jest w postaci tabletek 14 mg stosowanych raz/dobę.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</i></p> |
| Wielka Brytania | <p><b>ABN 2015</b><br/><b>Association of British Neurologists</b></p>  | <p><b>Rekomendacja dotyczy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym.</b></p> <p>Jako leki modyfikujące przebieg choroby wymienia się: interferon beta, octan glatirameru, <b>teryflunomid</b>, <b>fumaran dimetylu</b>, natalizumab, alemtuzumab oraz fingolimod.</p> <p>Pacjenci w wieku od 16 do 18 lat mogą być leczeni jak dorośli. Dzieci z SM w wieku &lt;16 lat powinny być leczone w specjalnych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS.</p> <p><i>Źródło finansowania: Bayer, Biogen Idec, Genzyme, MerckSerono, Novartis, Pfizer, and Teva within Actelion, Allergan, Baxter Healthcare, Beacon Pharmaceuticals, Biomarin, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Eisai, EyeBrain, Genus Pharma, Glaxosmith Kline, Grifols UK Ltd, Ipsen, Jansen, MedaPharma, Medtronic, Pfizer, UCB, Walters Cluwer and Wisepress. Autorzy zgłosili informacje o konflikcie interesów</i></p>  |
| Niemcy          | <p><b>DGN 2015</b><br/><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b></p> | <p><b>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego.</b></p> <p><b>W rekomendacji nie wymienia się teryflunomidu, fumaranu dimetylu, ani peginterferonu.</b></p> <p>W rekomendacji wymienia się następujące terapie w zależności od postaci choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIS: octan glatirameru, interferon beta 1-a, interferon beta 1-b;</li> <li>• RRMS: fingolimod, natalizumab, mitoksantron, cyklofosfamid, azatiopryna, immunoglobuliny;</li> </ul>  |



| Kraj / region | Organizacja, rok   | Rekomendowane interwencje   |
|---------------|--|---|
|               |  | <ul style="list-style-type: none"><li>• SPMS: interferon beta 1-a, interferon beta 1-b, mitoksantron, cyklofosfamid.</li></ul> <p><i>Źródło finansowania: finansowane ze środków Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p>  |
| Kanada        | <b>CADTH 2013</b><br><i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> | <p><b>Rekomendacja dotyczy stosowania farmakoterapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozszianego.</b></p> <p><b>Rekomendacja wymienia fumaran dimetylu, nie odnosi się jednak do wieku pacjentów.</b></p> <p>Zaleca się stosowanie octanu glatirameru lub interferonu beta-1b jako początkowej farmakoterapii u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną. U pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na powyższe leczenie należy zastosować <b>fumaran dimetylu</b> lub fingolimod lub natalizumab.</p> <p><i>Źródło finansowania: finanse publiczne. Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</i></p> |
| Dania         | <b>IRF 2011</b><br><i>Institute for rational pharmacotherapy</i>                 | <p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia stwardnienia rozszianego.</b></p> <p><b>W rekomendacji nie odniesiono się do wieku pacjentów, od którego można rozpocząć leczenie.</b></p> <p>W leczeniu ostrych nawrotów jako leki pierwszej linii wymienia się interferon beta 1-a, interferon beta 1-b, octan glatirameru. Innymi lekami stosowanymi są: natalizumab, mitoksantron.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji. Autorzy zgłosili konflikty interesów dotyczące współpracy z Biogen, Idec, Merck, Serono, Bayer Schering, Teva, Novartis, Genmap og Sanofi Aventis.</i></p>   |

CIS – klinicznie izolowany zespół (ang. clinically isolated syndrome); RRMS - postać remitująco-nawracająca (ang. relapsing-remitting); SPMS – postać wtórnie postępująca (ang. secondary progressive)

### **Rekomendacje kliniczne odnoszące się do zmian programu lekowego**

Z 6 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia SM, 4 odnosiły się do stosowania octanu glatirameru w ciąży. Wszystkie wskazują, że ciąża stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku. W wytycznych niemieckich zawarto informację, że octan glatirameru może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym aż do chwili zajścia w ciążę, natomiast w brytyjskich wskazano, że staranie się o potomstwo jest również przeciwwskazaniem do stosowania leku.

Tylko w niemieckich wytycznych odniesiono się do dawki octanu glatirameru u dzieci – profil bezpieczeństwa u młodzieży od lat 12 do 18 dla dawki 20 mg na dobę jest porównywalny do bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych.

Żadna z rekomendacji nie odnosiła się do stanu klinicznego chorego według skali EDSS oraz poziomu limfocytów, przy którym należy zaprzestać leczenia interferonem- beta.

Rekomendacje dotyczące stosowania fumaranu dimetylu, peginterferonu- beta-1a oraz teryflunomidu w populacji pediatrycznej opisano powyżej.

**Tabela 10. Przegląd wytycznych ws. zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”**

| Proponowane zmiany  | Wytyczne   |                  |  |                       |                  |                  |
|---|--|------------------|--|-----------------------|------------------|------------------|
|   | PTN 2016   | DGN 2015         | ABN 2015   | NHS 2014 <sup>2</sup> | CADTH 2013       | IRF 2011         |
| 1.3 Leczenie fumaranem dimetylu:<br>1) Wiek od <u>12</u> roku życia; (...)      | Może być stosowany u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie. | Brak informacji. | Pacjenci w wieku od 16 do 18 lat mogą być leczeni jak dorośli. Dzieci z MS w wieku <16 lat powinny być leczone w specjalnych klin kach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS. | Brak informacji.      | Brak informacji. | Brak informacji. |
| 1.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...) | Może być stosowany u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być   | Brak informacji. | Brak informacji  | Brak informacji.      | Brak informacji. | Brak informacji. |

<sup>2</sup> Źródło finansowania oraz konflikty interesów autorów: brak informacji.

| Proponowane zmiany   | Wytyczne  |   |  |  |                  |                  |
|--|---|---|--|--|------------------|------------------|
|  | PTN 2016  | DGN 2015  | ABN 2015   | NHS 2014 <sup>2</sup>  | CADTH 2013       | IRF 2011         |
|  | prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.   |   |  |  |                  |                  |
| 1.5 Leczenie teryflunomidem:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)   | Może być stosowany u dzieci między 16 a 18 rokiem życia. Leczenie młodszych dzieci powinno być prowadzone przez neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w tym zakresie.            | Brak informacji.  | Pacjenci w wieku od 16 do 18 lat mogą być leczeni jak dorośli. Dzieci z MS w wieku <16 lat powinny być leczone w specjalnych klin kach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS. | Brak informacji.   | Brak informacji. | Brak informacji. |
| 3. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:<br><br><u>2) dawkowanie octanu glatirameru dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</u>   | Brak informacji.  | Profil bezpieczeństwa u młodzieży od lat 12 do 18, dla dawki 20 mg na dobę, jest porównywalny do dorosłych.   | Brak informacji.   | Brak informacji.   | Brak informacji. | Brak informacji. |
| 2.2 Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:<br>4) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;<br>5) <del>cięża</del><br>6) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;<br>inne przeciwwskazania wymienione | Wszystkie leki modulujące przebieg choroby są przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. Szczegółowe informacje dotyczące zalecanego czasu między zaprzestaniem terapii a planowaną | Kobiety przyjmujące octan glatirameru powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Brak danych na temat zagrożenia ciąży, życia zarodka/płodu, porodu, rozwoju poporodowego. Stosowanie w ciąży jest przeciwwskazane. Może być stosowany u | Podczas ciąży leczenie modyfikujące chorobę powinno się przerwać, zgodnie z zapisem w ChPL. Należy poinformować pacjenta o ograniczonej informacji dot. zagrożenia dla płodu lub stwierdzonej teratogenności.  | Kryteriami kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru są: brak ciąży, brak starania się o potomstwo. Kryteriami zaprzestania i dyskwalifikacji są: ciąża, karmienie piersią oraz staranie się o potomstwo. | Brak informacji. | Brak informacji. |

| Proponowane zmiany   | Wytyczne  |   |   |                       |                  |                  |
|--|---|---|---|-----------------------|------------------|------------------|
|  | PTN 2016  | DGN 2015  | ABN 2015  | NHS 2014 <sup>2</sup> | CADTH 2013       | IRF 2011         |
| w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  | ciężą są zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych. | kobiet w wieku rozrodczym aż do chwili zajścia w ciążę. | Leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej po porodzie. |                       |                  |                  |
| Dla pkt:<br>4.1 Leczenie interferonem beta<br>4.2 Leczenie octanem glatirameru<br>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu<br>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a<br>4.5 Leczenie teryflunomidem<br>Kryteria wyłączenia w pkt 3 obejmować będą:<br>stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej <u>5,0</u> (w trakcie remisji);  | Brak informacji.  | Brak informacji.  | Brak informacji.  | Brak informacji.      | Brak informacji. | Brak informacji. |
| 6. Kryteria wyłączenia:<br>6.1 Leczenie interferonem beta:<br>(...)<br>10) Zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:<br>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,<br>b) leukopenia poniżej 3000/ $\mu$ l,<br>c) limfopenia poniżej <u>500/<math>\mu</math>l</u> ,<br>d) trombocytopenia poniżej 75 000/ $\mu$ l<br>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; (...) | Brak informacji.  | Brak informacji.  | Brak informacji.  | Brak informacji.      | Brak informacji. | Brak informacji. |

PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie, ABN – Association of British Neurologists, NHS – National Health Service England Clinical Reference Group for Neurosciences, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, IRF – Institute for rational pharmacotherapy

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 31.05.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: teriflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta 1-a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku od 12 lat. Ponadto wyszukiwanie przeprowadzono również pod kątem dostępności rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz odnoszących się do wartości limfopenii, poniżej której nie należy stosować interferonu beta, a także granicznej wartości EDSS, powyżej której stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta 1-a oraz teryflunomidu nie jest rekomendowane. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- ZN – Zorginstituut Nederland,
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące zarówno nazwy produktów leczniczych – Aubagio, Avonex, Betaferon, Copaxone, Extavia, Plegridy, Rebif, Remurel, Tecfidera, jak i substancji czynnych – *dimethyl fumarate*, *peginterferon beta 1-a*, *teriflunomide*, *glatiramer acetate*, *interferon beta*. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się bezpośrednio do finansowania przedmiotowych leków w populacji w wieku od 12. do 18. r.ż. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje, w których nie podano ograniczeń wiekowych dla stosowania powyższych leków w stwardnieniu rozsianym.

**Tabela 11. Rekomendacja refundacyjne dla fumaranu dimetylu, peginterferonu beta 1-a oraz teryflunomidu w leczeniu pacjentów w wieku 12 – 18 lat.**

| Organizacja, rok, kraj/region | Lek       | Decyzja   | Treść i uzasadnienie   |
|-------------------------------|-----------|-----------|--|
| <b>fumaran dimetylu</b>       |           |           |  |
| Ontario 2015, Kanada          | Tecfidera | pozytywna | Refundacja fumaranu dimetylu w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego jest rekomendowana w przypadku pacjentów spełniających następujące kryteria:<br>Leczenie początkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>– przygotowania przez lekarza prowadzącego dokumentacji dotyczącej wyników najnowszych badań neurologicznych pacjenta,</li> <li>– co najmniej 1 nawrót choroby w ostatnim roku,</li> <li>– pacjent pozostaje pod opieką neurologa z doświadczeniem w leczeniu RRMS,</li> </ul> |

| Organizacja, rok, kraj/region | Lek       | Decyzja             | Treść i uzasadnienie   |
|-------------------------------|-----------|---------------------|--|
|                               |           |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostatnia ocena w skali EDSS wynosi <math>\leq 5</math>.</li> </ul> Kolejne nawroty: <ul style="list-style-type: none"> <li>- najnowsze wyniki badan neurologicznych,</li> <li>- stabilny stan pacjenta lub najwyzej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku,</li> <li>- ostatnia ocena w skali EDSS wynosi <math>\leq 5</math>.</li> </ul> <b>Uzasadnienie:</b><br>Wykazano, że fumaran dimetylu redukuje współczynnik nawrotów ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego. Lek ten nie jest kosztowo efektywny jako terapia początkowa.  |
| PTAC 2014, Nowa Zelandia      | Tecfidera | warunkowo pozytywna | Komitet rekomenduje refundację fumaranu dimetylu w 1. linii leczenia ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego w przypadku pacjentów z wynikiem EDSS 0 – 4, pod warunkiem, że koszt fumaranu dimetylu nie będzie wyższy niż koszt interferonów beta lub octanu glatirameru. Nie wskazano ograniczeń wiekowych. Stwierdzono <b>umiarkowany priorytet</b> refundacji. <b>Uzasadnienie:</b><br>Jakość głównych badań, na których wynikach oparto rekomendację i siłę dowodów potwierdzających wyższość fumaranu dimetylu nad placebo w redukcji rocznego współczynnika nawrotów oceniono jako dobre. Zwrócono uwagę na brak bezpośrednich porównań fumaranu dimetylu z innymi lekami stosowanymi w ocenianym wskazaniu. Dowody świadczące o nie mniejszej skuteczności fumaranu dimetylu względem fingolimidu, uzyskane za pomocą porównania pośredniego, uznano za słabe do umiarkowanych pod względem jakości. Wskazano, że wyniki metaanalizy sieciowej porównującej oceniany lek z innymi lekami stosowanymi w stwardnieniu rozsiałym nie wykazały istotnej różnicy w progresji niepełnosprawności. Uznano, że profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu jest różny od profilu fingolimidu. Stwierdzono, że fumaran dimetylu jako jedna z opcji 1. linii leczenia może być użyteczny w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują natalizumabu i fingolimidu, lub u których nie można ich zastosować. |
| CADTH 2013, Kanada            | Tecfidera | pozytywna           | Refundacja fumaranu dimetylu w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego jest rekomendowana pod warunkiem istnienia przeciwwskazań do stosowania lub niepowodzenia leczenia przynajmniej jedną postacią interferonu beta 1-b i octanem glatirameru oraz pozostawania pod opieką neurologa z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stwardnienia rozsiałego. Rekomendacja nie podaje ograniczeń wiekowych. <b>Uzasadnienie:</b><br>Dwa badania RCT wykazały, że fumaran dimetylu obniża częstotliwość nawrotów, może być również skuteczny w opóźnianiu postępującej niepełnosprawności. Koszty inkrementalne w porównaniu z octanem glatirameru wynoszą co najmniej \$ 65 500. Oszacowanie zostało uznane za mało wiarygodne, ze względu na liczne ograniczenia modelu przedstawionego przez producenta, m.in. zastosowanie porównania pośredniego.  |
| <b>peginterferon beta 1-a</b> |           |                     |  |
| CADTH 2015, Kanada            | Plegridy  | pozytywna           | Rekomendacja dotyczy refundacji peginterferonu beta 1-a w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego. Nie wskazano ograniczeń wiekowych. <b>Uzasadnienie:</b><br>Badanie RCT wykazało, że peginterferon beta 1-a jest skuteczniejszy niż placebo w obniżaniu ryzyka nawrotów i progresji niepełnosprawności wśród pacjentów z łagodnym do umiarkowanego RRMS. Wyniki 2 metaanaliz sieciowych sugerują, że peginterferon beta 1-a jest tak samo skuteczny i bezpieczny jak inne leki stosowane w 1. linii leczenia RRMS. Wskazano, że cena peginterferonu beta 1-a powinna zostać obniżona tak, aby koszt leczenia nie różnił się od kosztu stosowania innych leków stosowanych w 1. linii leczenia.  |
| <b>Teryflunomid</b>           |           |                     |  |
| CADTH 2014, Kanada            | Aubagio   | negatywna           | Rekomendacja dotyczy finansowania teryflunomidu w leczeniu RRMS. Wskazano, że finansowanie ze środków publicznych jest niezasadne przy cenie proponowanej przez podmiot odpowiedzialny. Nie wskazano ograniczeń wiekowych. <b>Uzasadnienie:</b><br>W 2 badaniach RCT wykazano, że roczny współczynnik nawrotów jest niższy wśród pacjentów przyjmujących teryflunomid niż w przypadku chorych stosujących placebo. W jednym badaniu RCT uzyskano nieistotnie statystycznie różnice w wysokości współczynnika nawrotów pomiędzy teryflunomidem a interferonem beta-1a.                     Biorąc pod uwagę wnioskowaną cenę, terapia teryflunomidem jest droższa niż terapia octanem glatirameru i interferonem beta-1b. Ze względu na brak dowodów świadczących o wyższości teryflunomidu nad innymi lekami stosowanymi w RRMS w zakresie skuteczności  |

| Organizacja, rok, kraj/region | Lek     | Decyzja   | Treść i uzasadnienie  |
|-------------------------------|---------|-----------|---|
|                               |         |           | klinicznej, wyższy koszt terapii nie jest uzasadniony.  |
| PTAC 2014, Nowa Zelandia      | Aubagio | pozytywna | <p>Rekomendacja dotyczy refundacji teryflunomidu w 1. linii leczenia ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego w przypadku pacjentów z wynikiem EDSS 0 – 4, pod warunkiem, że koszt fumaranu dimetylu nie będzie wyższy niż koszt interferonów beta lub octanu glatirameru. Nie wskazano ograniczeń wiekowych. Stwierdzono <b>niski priorytet</b> refundacji.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Jakość głównych badań, na których opiera się rekomendacja uznano za dobrą, natomiast siła dowodów dotyczących wpływu teryflunomidu na redukcję liczby nawrotów została oceniona na umiarkowaną do wysokiej. Siłę dowodów dotyczących opóźnienia progresji niepełnosprawności pod wpływem teryflunomidu określono jako niską. Zwrócono uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność teryflunomidu z fingolimodem, natalizumabem lub fumaranem dimetylu. Dowody świadczące o takiej samej lub gorszej skuteczności teryflunomidu względem interferonu beta w zakresie rocznego współczynnika nawrotów oceniono jako umiarkowanej jakości. Nie ma wystarczająco silnych dowodów na różnicę w progresji niepełnosprawności. Zwrócono uwagę, że terapia teryflunomidem może generować koszty dotyczące monitorowania i leczenie skutków działań niepożądanych, tj. wpływ na funkcje wątroby i ciśnienie krwi, biegunka, utrata włosów, konieczność stosowania cholestyraminy.</p> |

EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*); RRMS – postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsiałego (ang. *Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*)

Odnaleziono trzy rekomendacje dotyczące fumaranu dimetylu, jedną dotyczącą peginterferonu beta 1-a oraz dwie odnoszące się do teryflunomidu w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsiałego, w których nie podano ograniczeń wiekowych. Wszystkie rekomendacje dla fumaranu dimetylu były pozytywne i wskazywały skuteczność leku udowodnioną w RCT. Jedna (PTAC 2014) wskazała na konieczność zrównania kosztów z kosztami terapii interferonem beta i octanem glatirameru i oceniła priorytet refundacji jako umiarkowany. Podkreślono brak badań bezpośrednio porównujących fumaran dimetylu z innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu. Pozytywna rekomendacja kanadyjskiej agencji dotycząca finansowania peginterferonu beta 1-a opiera się na wynikach badań RCT potwierdzających jego skuteczność względem placebo oraz metaanalizach sieciowych, sugerujących taką samą skuteczność i bezpieczeństwo jak innych leków stosowanych w 1. linii leczenia RRMS. Spośród dwóch rekomendacji dla teryflunomidu, jedna (PTAC 2014) pozytywnie ocenia zasadność refundacji, jednocześnie wyznaczając dla niej niski priorytet. Natomiast rekomendacja agencji kanadyjskiej (CADTH 2014) wskazała na zbyt wysoką cenę zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny względem braku wyników badań, które świadczyłyby o wyższości teryflunomidu nad innymi lekami stosowanymi w RRMS.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację, w której nawiązano do stosowania octanu glatirameru w ciąży. Wg dokumentu amerykańskiej agencji AHRQ 2013, ze względu na niepewności dotyczące bezpieczeństwa octanu glatirameru w ciąży, nie jest on rekomendowany w leczeniu kobiet ciężarnych.

W zakresie wartości oceny w skali EDSS, stanowiących kryterium wyłączenia z programu lekowego, odnaleziono następujące informacje:

- kanadyjska rekomendacja Ontario 2015 pozytywnie oceniła refundację fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS, jako kryterium kwalifikacji pacjentów podając ocenę EDSS ≤ 5,
- nowozelandzki komitet PTAC pozytywnie ocenił refundację fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w przypadku pacjentów z wynikiem EDSS w zakresie 0 – 4. Taki sam zakres wartości oceny w skali EDSS podano jako właściwy dla refundacji interferonu beta oraz octanu glatirameru w przypadku pacjentów, u których nie można zastosować natalizumabu lub fingolimodu. Jako kryteria wyłączenia dla terapii interferonem beta podano następujące zmiany w wartości oceny za pomocą skali EDSS: od 0 do 3,0; 1,0 do 3,0; 1,5 do 3,5; 2,0 do 4,0; 2,5 do 4,5; 3,0 do 4,5; 3,5 do 4,5; 4,0 do 4,5 (PTAC 2014, PTAC 2014b).

Nie odnaleziono rekomendacji wskazujących zakres wartości oceny w skali EDSS dla peginterferonu beta 1-a oraz wymieniających wartości limfopenii, poniżej której należy zaprzestać refundacji interferonu beta.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania fumaranu dimetylu, teryflunomidu i peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego w populacji dziecięcej. Jednocześnie dokonano przeszukania powyższych baz w celu odnalezienia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa octanu glatirameru (ocenianego w ramach zasadności wprowadzenia zmian do programu lekowego) stosowanego u kobiet w ciąży, ze względu na rozbieżności występujące w zapisach ChPL i wytycznych klinicznych a opiniami eksperta.

Selekcji publikacji dokonało 2 analityków Agencji, w razie rozbieżności, wątpliwości rozstrzygano w drodze konsensusu. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

**Tabela 12. Kryteria włączenia badań do analizy dla wskazania off-label stosowania leków fumaran dimetylu, teryflunomid i peginterferon beta-1a u dzieci <18 r.ż.**

|                       | Kryterium włączenia badań  | Kryterium wyłączenia badań   |
|-----------------------|--|--|
| <b>Populacja</b>      | Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym  | Inna niż w kryterium włączenia badań   |
| <b>Interwencja</b>    | fumaran dimetylu, teryflunomid i peginterferon beta-1a   | Nie ograniczono  |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono  |  |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem   | Nie ograniczono  |
| <b>Typ badań</b>      | Przeglądy systematyczne, meta-analizy, randomizowane badania kliniczne.<br>W przypadku braku powyższych publikacji zdecydowano o włączeniu do analizy badań z niższego poziomu dowodów naukowych | Przeglądy niesystematyczne, badania obserwacyjne, nierandomizowane badania kliniczne, opisy serii przypadków, przeglądy beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki, czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne |

**Tabela 13 Kryteria włączenia badań do analizy dla stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży**

|                       | Kryterium włączenia badań   | Kryterium wyłączenia badań  |
|-----------------------|---|---|
| <b>Populacja</b>      | Kobiety w ciąży ze stwardnieniem rozsianym  | Inna niż w kryterium włączenia badań  |
| <b>Interwencja</b>    | Octan glatirameru   | Nie ograniczono   |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono   |   |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem  | Nie ograniczono   |
| <b>Typ badań</b>      | Przeglądy systematyczne, meta-analizy, randomizowane badania kliniczne.<br>W przypadku braku powyższych publikacji zdecydowano o włączeniu do analizy badań z niższego poziomu dowodów naukowych, w których przynajmniej 10 pacjentek przyjmowało octan glatirameru | Przeglądy niesystematyczne, opis serii przypadków, przeglądy beletrystyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki, czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne |

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.06.2017 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. *Załączniki*.

Nie zawężano wyszukiwania pod względem komparatorów, w celu ograniczenia ryzyka pominięcia istotnych badań.

W celu wyszukania najświeższych doniesień na temat prowadzonych badań przeprowadzono również wyszukiwanie w bazie clinicaltrials.gov oraz uptodate.com.



## 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

### Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla leków stosowanych u dzieci w wieku 12 – 18 lat

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez) ani randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania teryflunomidu, peginterferonu beta-1a i fumaranu dimetylu w populacji pediatrycznej.

#### **Fumaran dimetylu**

W związku z brakiem odnalezienia badań z wyższego poziomu kwalifikacji doniesień naukowych, zdecydowano o włączeniu 1 dodatkowego badania retrospektywnego Makhani 2016 dotyczącego terapii fumaranem dimetylu w ocenianej populacji chorych.

Ponadto na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono jedno zakończone badanie fazy 2 (NCT02410200) (FOCUS) dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w populacji pediatrycznej.

#### Makhani 2016

W badaniu analizowano dane kliniczne, demograficzne i wyniki rezonansu magnetycznego u 13 dzieci w wieku 18 lat lub mniej, leczonych w dwóch ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Mediana wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy wynosiła 13,08 lat (rozstęp ćwiartkowy 2,83). Mediana czasu leczenia fumaranem dimetylu wynosiła 15 mies. (zakres 1 – 25). Dziewięć dzieci leczonych było  $\geq 12$  miesięcy. U ośmiorga z dziewięciorga dzieci nastąpiła stabilizacja lub redukcja nawrotów choroby i punktowej oceny niepełnosprawności w skali EDSS. U 9 dzieci po 12 miesiącach terapii przeprowadzono rezonans magnetyczny głowy. Nowe zmiany hipertensyjne w obrazie T2 zaobserwowano u 3 dzieci (33%) (jedno z dzieci nie stosowało się do leczenia).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zaczerwienienie twarzy (8/13, 62%), dyskomfort w jamie brzusznej (7/13, 54%), wysypkę (3/13, 23%), męczliwość (2/13, 15%). Troje dzieci zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zmiany w wynikach laboratoryjnych (limfopenia, zmiany wyników prób wątrobowych). U pacjentów nie zareportowano wystąpienia infekcji.

Wg autorów badania, stosowany doustnie fumaran dimetylu wydaje się być bezpieczny i dobrze tolerowany przez dzieci cierpiące na MS.

#### Badanie FOCUS

W badaniu FOCUS oceniano efekt stosowania fumaranu dimetylu na zmiany w obrazie MRI i farmakokinetykę u pacjentów pediatrycznych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS - Relapsing-remitting MS).

Do badania włączano pacjentów w wieku od 10 do 17 r.ż. Dzieciom podawano fumaran dimetylu 120 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 7 dni, a następnie w dawce 240 mg dwa razy dziennie przez 24 tygodnie. Nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły nowe zmiany hipertensyjne w obrazie T2 obserwowane w rezonansie magnetycznym. Liczba nowych zmian obserwowana u 15 pacjentów była niższa o 7,9 (SD=16,23).

W badaniu przeprowadzono analizę bezpieczeństwa leku. Na 22 pacjentów u 20 doszło do jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Umiarkowane i poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7 dzieci (w tym ciężkie u 1). Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem wystąpiły u 16 dzieci (u żadnego pacjenta nie doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem). U 5 pacjentów uczestniczących w badaniu doszło do ciężkiego zdarzenia niepożądanego. 2 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02410200?term=tecfidera&rank=30&sect=Xe70156>

#### **Teryflunomid**

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono jedno aktualnie prowadzone badanie NCT02201108 (TERKIDS), oceniające stosowanie teryflunomidu.

#### Badanie TERKIDS

Celem badania TERKIDS jest ocena efektywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki teryflunomidu u pacjentów pediatrycznych z remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej badanie jest na etapie rekrutacji pacjentów.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108?term=Aubagio&rank=21>

### **Peginterferon beta-1a**

Nie odnaleziono badań zgodnych z kryteriami włączenia dla peginterferonu beta-1a.

### **Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych RCT ani randomizowanych badań klinicznych. Odnaleziono natomiast 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych i opisów przypadków – Lu 2012. Dodatkowo odnaleziono 3 badania obserwacyjne dotyczące stosowania octanu glatirameru w ciąży, które ukazały się po publikacji przeglądu Lu 2012 (Herbstritt 2016, Fragoso 2013, Fragoso 2013b) oraz 2 badania (Gannini 2012, Hellwig 2012), które w powyższym przeglądzie zostały uwzględnione jedynie na podstawie abstraktów.

#### Przegląd systematyczny Lu 2012

Odnaleziono przegląd systematyczny Lu 2012, którego celem była ocena bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, w tym octanu glatirameru, w ciąży i ich wpływ na przebieg ciąży i rozwój dzieci pacjentów z MS. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono doniesienia dotyczące 97 ciąż, które były związane z przyjmowaniem octanu glatirameru przez kobiety w okresie ciąży lub kobiety, bądź mężczyźn w okresie okołozapłodnieniowym. Włączono wyniki 4 badań obserwacyjnych oraz 4 opisów serii przypadków. Dowody średniej jakości, pochodzące z prospektywnych badań obserwacyjnych sugerują, że octan glatirameru nie powodował niższej średniej masy urodzeniowej, niższego średniego wieku ciążowego, przedterminowych rozwiązań (< 37 tyg.), wad wrodzonych lub samoistnych poronień. W opisie serii przypadków, w którym oceniano wpływ narażenia płodu na octan glatirameru przyjmowany przynajmniej przez 7 mies. ciąży, odnotowano wadę rozwojową w postaci zaburzeń rozwoju mowy u jednego z 11 obserwowanych noworodków. Autorzy przeglądu wskazują, że dowody dotyczące zastosowania octanu glatirameru w ciąży są niewystarczające do wydania pozytywnej opinii na temat jego stosowania u kobiet ciężarnych.

#### Herbstritt 2016

W prospektywnym badaniu kohortowym Herbstritt 2016 oceniano bezpieczeństwo octanu glatirameru, porównując punkty końcowe związane z ciążą u kobiet chorych na MS, które nie zakończyły przyjmowania octanu glatirameru przed wystąpieniem ostatniej menstruacji w okresie przed ciążą (136 kobiet, 151 ciąż) oraz wyniki dla tych punktów końcowych w przypadku kobiet, które nie przyjmowały natalizumabu > 3 mies., fingolimodu > 2 mies., rytuksymabu > 4 mies. przed ostatnią menstruacją lub nie przyjmowały octanu glatirameru, interferonu beta lub azatiopryny po wystąpieniu ostatniej menstruacji (95 ciąż). Mediana okresu przyjmowania octanu glatirameru w trakcie ciąży wyniosła 31 dni (zakres: 0–154). Autorzy badania przeprowadzili analizę statystyczną, obliczając niezmodyfikowane wartości OR (ang. *odds ratio* – iloraz szans) oraz stosując metodę *Propensity Score* (PS), polegającą na korekcie wyniku względem zmiennych związanych z nierandomowym rozdziałem uczestników badania między grupami.

Spośród 151 ciąż, narażonych na działanie octanu glatirameru, 15 zakończyło się poronieniem. W grupie kontrolnej odnotowano 7 poronień na 95 ciąż. Autorzy badania określili prawdopodobieństwo rozwiązania ciąży w postaci żywego urodzenia jako takie samo w obydwu grupach (OR = 0,72, 95% CI: 0,28 – 1,84, p = 0,49; PS=1,12, 95% CI: 0,39 – 3,22, p = 0,83). Trzy spośród 136 noworodków narażonych na działanie octanu glatirameru miało wady wrodzone, 2 z nich zostały zdefiniowane jako poważne. W grupie noworodków nienarażonych na działanie octanu glatirameru, 6 urodziło się z wadami rozwojowymi, spośród których wszystkie zostały określone jako poważne. Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej wady rozwojowej obliczone za pomocą metody *Propensity Score* (PS) było istotnie statystycznie niższe w grupie noworodków, których matki przyjmowały octan glatirameru w okresie okołozapłodnieniowym lub w czasie ciąży (PS = 0,16, 95% CI: 0,03 – 0,85, p = 0,03). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Wg autorów badania zgromadzone dane wskazują, że stosowanie octanu glatirameru w pierwszym trymestrze ciąży wydaje się być bezpieczne i pozbawione efektu teratogennego.

#### Fragoso 2013

Celem badania była ocena długookresowych skutków stosowania leków modyfikujących chorobę u dzieci, których matki przyjmowały te leki przez co najmniej 2 tyg. po zapłodnieniu na podstawie danych brazylijskich pacjentek chorych na MS, pozostających pod stałą opieką neurologiczną. Włączono 85 takich pacjentek. W momencie publikacji danych, średni wiek potomstwa z grupy badanej wynosił  $5,8 \pm 4,1$  lat (zakres: 1 – 22).

Spośród tych pacjentek, 39 przyjmowało octan glatirameru (Copaxone). Grupę kontrolną stanowiły kobiety, które nie przyjmowały tych leków w okresie co najmniej 3 mies. przed zapłodnieniem (95 kobiet). Średni wiek potomstwa z grupy kontrolnej wynosił  $7,7 \pm 8,2$  (zakres: 1 – 39). Spośród 180 pacjentek włączonych do badania, 167 miało postać rzutowo-remisyjną MS.

W grupie badanej doszło łącznie do 6 zdarzeń i komplikacji położniczych, a w grupie kontrolnej odnotowano 39 takich zdarzeń. W ramach tej grupy zdarzeń doszło do 1 nawrotu choroby w pierwszym trymestrze po porodzie w grupie przyjmującej octan glatirameru, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 12 takich zdarzeń. Ponadto w grupie badanej nie doszło do żadnego nawrotu w trakcie trwania ciąży, natomiast wśród pacjentek stanowiących kontrolę wystąpiło 6 takich nawrotów. Przedwczesny poród wystąpił u 1 pacjentki w grupie badanej oraz 3 w grupie kontrolnej. 36 z 39 dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące octan glatirameru w trakcie ciąży (92,3 %) w porównaniu do 89 z 95 dzieci nienarażonych na działanie leków modyfikujących przebieg choroby (93,7%) rozwijało się w sposób prawidłowy pod względem neuropsychologicznym i motorycznym. Jak podano w publikacji Fragoso 2013, u 35 z 39 dzieci z grupy badanej (89,7%) oraz u 79 z 95 dzieci z grupy kontrolnej (83,2%) nie zdiagnozowano chorób o szczególnym znaczeniu dla zdrowia.

Autorzy publikacji Fragoso 2013 podsumowując wyniki swoich obserwacji wskazali, że opracowane przez nich dane nie wykazały szkodliwego efektu leków stosowanych w MS na dzieci, których matki przyjmowały tego rodzaju leki w ciąży.

#### Fragoso 2013b

Badanie obserwacyjne Fragoso 2013b stanowi retrospektywną analizę danych dotyczących 152 ciąż u 132 pacjentek z MS z 4 krajów (Brazylia, Wielka Brytania, Meksyk, Argentyna). 61 ciąż przebiegało z co najmniej 8-tygodniową ekspozycją na działanie leków immunomodulujących. 37 kobiet przyjmowało octan glatirameru, a łączna liczba ciąż narażonych na działanie tego leku wyniosła 41. Grupę kontrolną stanowiło 89 ciąż kobiet, u których nie stosowano leczenia immunomodulującego podczas ciąży. W badaniu oceniano wpływ leczenia na komplikacje położnicze i neonatologiczne oraz występowanie nawrotów choroby i wynik oceny w skali EDSS matek po porodzie. Średni czas trwania ekspozycji płodu na działanie leków wyniósł  $18,4 \pm 13,2$  tyg. (zakres: 8 – 40).

Współczynnik nawrotów choroby w przeliczeniu na rok był istotnie statystycznie niższy u kobiet stosujących leczenie immunomodulujące przez co najmniej 8 tyg. ciąży w stosunku do kobiet z grupy kontrolnej ( $p = 0,001$ ). Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami we współczynniku nawrotów występujących podczas ciąży. W publikacji nie przedstawiono wyników uwzględniających stosowany lek. Część włączonych pacjentek przyjmowała interferon beta.

W przypadku każdej grupy chorych – grupy kontrolnej, kobiet przyjmujących octan glatirameru (GA) oraz pacjentek leczonych interferonem beta, wyniki oceny w skali EDSS w okresie po porodzie uległy istotnemu statystycznie pogorszeniu względem oceny sprzed ciąży.

W grupie przyjmującej GA doszło do 2 samoistnych poronień (4,9%), ocenionych na niezwiązane z leczeniem, oraz 3 indukowanych, podczas gdy w grupie kontrolnej wystąpiły 2 poronienia samoistne (2,2%). W badaniu odnotowano jeden przypadek śmierci noworodka – dziecka kobiety leczonej octanem glatirameru. Do przedwczesnego porodu, potencjalnie związanego z przyjmowaniem GA doszło w przypadku 1 ciąży (2,4%), jednak autorzy publikacji podkreślają historię medyczną pacjentki, która mogła również mieć wpływ na to zdarzenie. W grupie kontrolnej również 1 ciąża (1,1%) zakończyła się przedwczesnym porodem. Stan przedrzucawkowy lub drgawki wystąpiły u 3 ciężarnych z grupy kontrolnej, w grupie leczonej octanem glatirameru odnotowano jeden taki przypadek.

W ramach oceny masy ciała, długości ciała oraz wyniku oceny w skali Apgar uzyskano istotnie statystycznie mniejszą długość ciała w grupie GA względem noworodków z grupy kontrolnej ( $47,0 \pm 6,8$  cm vs  $49,3 \pm 2,1$  cm). Pozostałe wyniki również były niższe w grupie noworodków narażonych na działanie octanu glatirameru, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

We wnioskach autorzy badania sugerują, że w obliczu wyników obserwacji nad zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby u kobiet ciężarnych, należy spodziewać się zmiany rekomendacji negatywnie opiniujących możliwość prowadzenia takiej terapii w ciąży.

#### Hellwig 2012

Do badania włączono 335 kobiet w ciąży zgłoszonych do krajowej (Niemcy) bazy kobiet chorujących na stwardnienie rozsiane, będących w ciąży. Okres zbierania danych obejmował 10 lat. W badaniu zidentyfikowano 78 kobiet w ciąży leczonych interferonem-beta (IFN $\beta$ ), 41 leczonych octanem glatirameru (GA)

i 216 kobiet niestosujących leczenia modyfikującego chorobę (leczenie przerwano przed zajściem w ciążę). Spośród kobiet stosujących leczenie podczas ciąży średni czas ekspozycji na IFN $\beta$  wynosił  $8,8 \pm 6,7$  tygodnia, natomiast średni czas ekspozycji na GA wynosił  $6,5 \pm 6,7$  tygodnia. Jedynie 5 pacjentek kontynuowało leczenie podczas ciąży (n = 4 IFN $\beta$ , n = 1 GA). Jedna pacjentka stosowała IFN $\beta$  do drugiego trymestru ciąży.

W badaniu oceniano roczny współczynnik nawrotów (ARR – ang. annualized relapse rate) podczas ciąży i 3 miesiące po porodzie. ARR uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu u kobiet we wszystkich trzech grupach w porównaniu do roku przed zajściem w ciążę, natomiast wzrósł istotnie po porodzie. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe RR (*relapse rate*) podczas pierwszych trzech miesięcy po porodzie w grupach stosujących IFN $\beta$  i GA w porównaniu z grupą niestosującą leczenia.

Nie zaobserwowano różnic w masie i długości ciała urodzonych dzieci oraz wieku ciąży, a także częstości porodów przedwczesnych. Wady rozwojowe wystąpiły u 3 z 78 dzieci matek stosujących IFN $\beta$ , 2 z 41 dzieci matek stosujących GA oraz u 7 z 216 dzieci matek niestosujących leczenia.

Autorzy badania wskazują, że ich obserwacje potwierdzają tezę, że interferon beta i octan glatirameru nie stanowią poważnego zagrożenia teratogenne w ciąży.

#### Gannini 2012

W kohortowym badaniu zebrano dane dotyczące 423 ciąż u 415 kobiet ze stwardnieniem rozsiałym (mediana okresu obserwacji wynosiła 2,1 roku) w 21 włoskich ośrodkach. Ciąże sklasyfikowano następująco, w zależności od leków przyjmowanych przez matkę: 17 do octanu glatirameru, 88 do interferonu-beta i 318 do grupy nieleczonej. Badane ciążę podzielono na dwie grupy: leczoną i nieleczoną octanem glatirameru. Do grupy leczonej włączano pacjentki, które przerwały stosowanie octanu glatirameru w okresie krótszym niż 4 tygodnie od zapłodnienia. W badaniu analizowano wystąpienie poronień, długość i masę ciała narodzonych dzieci, występowanie przedwczesnych porodów (<37 tygodnia) i konieczność przeprowadzenia cesarskiego cięcia. Ekspozycja na GA nie wiązała się z istotnym statystycznie ryzykiem spontanicznych poronień (OR = 0,44; 95% CI 0,044-4,51, p = 0,49). Średnia masa urodzeniowa i długość ciała noworodków nie różniły się między grupą stosującą GA, a grupą nieleczoną GA (p = 0,751). Częstość porodów przedwczesnych również nie różniła się między grupami (p > 0,735). Stosowanie GA nie wiązało się z wystąpieniem większych komplikacji i zaburzeń.

Autorzy publikacji Gannini 2012 uważają, że wyniki ich obserwacji wskazują na brak wpływu stosowania octanu glatirameru przez matkę na zwiększenie częstotliwości poronień lub komplikacji związanych z ciążą i negatywnych skutków obserwowanych u płodu.

---

## Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań randomizowanych dotyczących ocenianych technologii medycznych.

### Ograniczenia jakości badań:

#### Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w populacji pediatrycznej

- Badanie Makhani 2016 było badaniem jednoramiennym, stąd brak jest możliwości oceny wyników dotyczących skuteczności w porównaniu do braku leczenia lub innych terapii standardowo stosowanych w tym wskazaniu u dzieci.
- Dane z badania FOCUS nie zostały dotychczas opublikowane, stąd nie podległy ocenie w ramach *peer review*.
- W badaniu FOCUS w zakresie skuteczności nie oceniano punktów istotnych klinicznie.

#### Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa octanu glatirameru w populacji pediatrycznej

- Badania włączone do przeglądu Lu 2012 różniły się liczebnością chorych i czasem ekspozycji płodu na działanie octanu glatirameru.
- Badanie Herbstritt 2016 zostało przeprowadzone na podstawie danych zaczerpniętych z rejestru finansowanego przez firmy farmaceutyczne. Jednak autorzy publikacji podają, że sponsorzy nie mają wpływu na sposób i rodzaj gromadzonych danych.
- Badanie Fragoso 2013b zostało przeprowadzone z użyciem danych przygotowanych przez lekarzy z różnych krajów i ośrodków. Z tego względu należy mieć na uwadze możliwość zaistnienia różnic w raportowaniu i interpretacji zdarzeń.
- W badaniu Gannini 2012 grupa stosująca GA była bardzo mała, szczególnie w odniesieniu do grupy pacjentów nieleczonych.
- W badaniach włączonych do analizy okres ekspozycji pacjentek na GA był bardzo krótki i wynosił najczęściej około 4 tygodnie, co uniemożliwia ocenę stosowania leku w całym okresie ciąży.
- Wszystkie badania miały charakter obserwacyjny, rozdział pacjentek między grupy badane i kontrolne był nierandomowy. Różnice w charakterystyce pacjentek, mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz.133), leki zawierające: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 14. Refundacja leków w ramach programu lekowego**

| Nazwa, postać i dawka leku   | Substancja czynna       | Opak.  | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] |
|--|-------------------------|--|---------------|----------|----------|----------|
| Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml   | Interferonum beta-1a    | 4 amp.-strz. + 4 igły                                  | 5909990008148 | 3402,00  | 3572,10  | 3572,10  |
| Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml   | Interferonum beta-1a    | 4 wstrz.   | 5909991001407 | 3402,00  | 3572,10  | 3572,10  |
| Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml   | Interferonum beta-1a    | 4 wkł.a 1,5 ml   | 5909990728497 | 4084,37  | 4288,59  | 4288,59  |
| Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml   | Interferonum beta-1a    | 12 amp.-strz.a 0,5 ml                                  | 5909990874934 | 4004,99  | 4205,24  | 4205,24  |
| Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml | Interferonum beta-1b    | 15 zest.   | 5909990619375 | 2980,80  | 3129,84  | 3129,84  |
| Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml   | Interferonum beta-1b    | 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika | 5909990650996 | 2862,00  | 3005,10  | 3005,10  |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg   | Peginterferonum beta-1a | 2 wstrz.po 0,5 ml                                      | 0646520437201 | 3572,10  | 3750,71  | 2355,45  |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg   | Peginterferonum beta-1a | 2 amp.-strz.po 0,5 ml                                  | 0646520441970 | 3572,10  | 3750,71  | 2355,45  |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg   | Peginterferonum beta-1a | 2 wstrz.po 0,5 ml                                      | 0646520442113 | 3572,10  | 3750,71  | 3750,71  |
| Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg   | Peginterferonum beta-1a | 2 amp.-strz.po 0,5 ml                                  | 0646520442274 | 3572,10  | 3750,71  | 3750,71  |
| Aubagio, tabl. powł., 14 mg  | Teriflunomidum          | 28 tabl.   | 5909991088170 | 3160,32  | 3318,34  | 3318,34  |
| Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg   | Dimethylis fumaras      | 14 kaps.   | 0646520415445 | 1216,08  | 1276,88  | 638,87   |
| Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg   | Dimethylis fumaras      | 56 kaps.   | 0646520415452 | 4867,56  | 5110,94  | 5110,94  |
| Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml   | Glatirameri acetat      | 28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)               | 5909990017065 | 3780,00  | 3969,00  | 2976,75  |
| Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml   | Glatirameri acetat      | 12 amp.-strz.po 1 ml                                   | 5909991216382 | 3510,00  | 3685,50  | 2551,50  |
| Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml  | Glatirameri acetat      | 28 amp.-strz.  | 5909991282882 | 2835,00  | 2976,75  | 2976,75  |

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania;

[Źródło: Komunikat DGL z dn. 26 kwietnia 2017 roku; data dostępu: 05.06.2017 r.]

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W 2016 NFZ w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego” zrefundował ok. 107 tys. opakowań leków za łączną kwotę ok. 224 mln zł.

Tabela 15. Refundacja leków w pro we wnioskowanych dawkach i opakowaniach

| Nazwa leku   | Sybstancja czynna       | Kod EAN       | 2016                |                       |
|--------------|-------------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
|              |                         |               | Ilość wydanego leku | Kwota refundacji [zł] |
| Tecfidera    | Dimethylis fumaras      | 646520415445  | 947,18              | 566 663,91            |
|              |                         | 646520415452  | 2 282,90            | 4 552 325,60          |
| Suma         |                         |               | 3 230,08            | 5 118 989,52          |
| Copaxone     | Glatirameri acetat      | 5909990017065 | 7 742,51            | 19 062 504,45         |
| Remurel      |                         | 5909991216382 | 14 219,63           | 23 562 445,26         |
|              |                         | 5909991282882 | 0,00                | 0,00                  |
| Suma         |                         |               | 21 962,14           | 42 624 949,71         |
| Avonex       | Interferonum beta-1a    | 5909990008148 | 4 050,75            | 9 168 237,44          |
|              |                         | 5909991001407 | 21 359,65           | 47 381 778,91         |
| Rebif 44     |                         | 5909990728497 | 6 490,60            | 16 585 987,42         |
|              |                         | 5909990874934 | 6 019,15            | 15 291 070,63         |
| Suma         |                         |               | 37 920,15           | 88 427 074,39         |
| Betaferon    | Interferonum beta-1b    | 5909990619375 | 38 738,79           | 76 991 818,44         |
| Extavia      |                         | 5909990650996 | 5 191,67            | 9 867 104,37          |
| Suma         |                         |               | 43 930,46           | 86 858 922,80         |
| Plegridy     | Peginterferonum beta-1a | 646520437201  | 84,20               | 167 394,20            |
|              |                         | 646520441970  | 0,00                | 0,00                  |
|              |                         | 646520442113  | 175,004             | 350007,5              |
|              |                         | 646520442274  | 0,00                | 0,00                  |
| Suma         |                         |               | 259,20              | 517 401,70            |
| Aubagio*     | Teriflunomidum          | 5909991088170 | 0,00                | 0,00                  |
| Suma         |                         |               | 0,00                | 0,00                  |
| Lemtrada     | Alemtuzumabum           | 5909991088156 | 0,0                 | 0,00                  |
| <b>Razem</b> |                         |               | <b>107 302,03</b>   | <b>223 547 338,13</b> |

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 26 kwietnia 2017 r., Komunikat DGL Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2016) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html>]

\*objęty refundacją od maja 2017 r.

Analicyści Agencji przeprowadzili oszacowania własne w zakresie prognozy wydatków płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem populacji włączanej do programu lekowego o dzieci w wieku 12-18 lat. Oszacowań dokonano przy uwzględnieniu liczebności populacji oszacowanej przez eksperta na 20 pacjentów. Obliczeń dokonano w oparciu o następujące założenia:

- Poszczególne leki przyjmowane są przez pacjentów w proporcji 1:1:1 (każdy lek przyjmowany jest tym samym przez 6,67 pacjenta);
- 100% pacjentów pediatrycznych będzie przyjmowało oceniane terapie;

- 
- pacjentom pediatrycznym leki Tecfidera, Plegridy oraz Aubagio będą przypisywane w takim samym schemacie jak osobom dorosłym;
  - liczba pacjentów z rozpoznaniem stwardnienie rozsiane jest względnie stała (dane NFZ).

Z powyższych obliczeń wynika, iż wnioskodawca zrefunduje (ok. 92 opakowania leku Tecfidera, ok. 87 opakowań leków Plegridy i ok. 87 opakowań leku Aubagio) na łączną kwotę ok. 1,05 mln zł. Należy wskazać, iż kwota ta nie stanowi dokładnej kwoty, o którą wzrosną wydatki płatnika publicznego, ze względu na fakt, iż pacjenci pediatryczni znajdujący się w programie mogą obecnie przyjmować octan glatirameru i inhibitory-beta, w związku z czym w przypadku wprowadzenia proponowanych zmian do programu lekowego pacjenci dotychczas leczeni GA i INF beta będą mogli przejść na terapię ocenianymi interwencjami. Tym samym wyliczoną kwotę należałoby pomniejszyć o koszt leczenia pacjentów zmieniających terapię. Brak jest jednak dokładnych danych pozwalających oszacować liczebność tej populacji, a w związku z tym dokładną wartość inkrementalnego wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyliczoną kwotę 1,05 mln z dużym przybliżeniem można uznać za maksymalny wzrost wydatków związany z objęciem refundacją wnioskowanych leków w populacji pediatrycznej.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Zlecenie PLA.4604.431.2017.PB1 dotyczy przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność objęcia refundacją ze środków publicznych leków: Aubagio (terfylunomid), Tecfidera (fumaran dimetylu), Plegridy (peginterferon beta-1a) we wskazaniu odmiennym niż określone w ChPL – leczenie pacjentów w wieku od 12 lat.

Zlecenie PLA.4604.431.2017.PB.2 dotyczy wydania opinii Prezesa Agencji i opinii Rady Przejrzystości w zakresie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Ze względu na fakt, iż proponowane zmiany częściowo pokrywają się ze zleceniem PLA.4604.431.2017.PB1, wyniki analizy przedstawiono w jednym opracowaniu.

### Problem zdrowotny

SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Zgodnie z danymi otrzymanym z NFZ około 1% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stanowią dzieci i młodzież w wieku od 12 do 18 lat.

### Alternatywne technologie medyczne

Charakterystyki produktów leczniczych zawierających octan glatirameru i interferon beta wskazują na możliwość stosowania powyższych leków w populacji dzieci od 12 r.ż. Również analizowany program lekowy nie wskazuje, aby leki te nie mogły być stosowane w populacji pediatrycznej. Stąd uznano, iż leki zawierające te substancje stanowią odpowiedni komparator dla fumaranu dimetylu, teryflunomidu i peginterferonu beta-1a.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych najwyższej jakości (przebiegów systematycznych badań randomizowanych, badań RCT III fazy), ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania fumaranu dimetylu u dzieci w wieku 12 – 18 lat przeprowadzono w oparciu o wyniki jednoramiennego badania II fazy (FOCUS) oraz badania obserwacyjnego (Makhani 2016). Nie zidentyfikowano dowodów na temat zastosowania peginterferonu beta-1a oraz teryflunomidu w tym wskazaniu. W bazie clinicaltrials.gov odnaleziono informacje o badaniu TERKIDS, którego celem jest ocena efektywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki teryflunomidu u pacjentów pediatrycznych, które jest na etapie rekrutacji pacjentów.

W ramach oceny skuteczności fumaranu dimetylu w badaniu Makhani 2016 zauważono, że u 8 na 9 dzieci leczonych  $\geq 12$  miesięcy nastąpiła stabilizacja lub redukcja nawrotów choroby i punktowej oceny niepełnosprawności w skali EDSS. W badaniu FOCUS, w którym dzieci w wieku 10 – 17 lat przyjmowały fumaran dimetylu przez 25 tyg. nie oceniano klinicznych punktów końcowych. Natomiast ocena bezpieczeństwa wykazała, że u 90,9 % pacjentów (20/22) wystąpiły zdarzenia niepożądane, w tym: umiarkowane i poważne u 31,8% (7/22), a zdarzenia związane z leczeniem u 72,7% (16/22). Dwoch pacjentów wycofało się z badania ze względu na działania niepożądane (9,1%). Również w badaniu obserwacyjnym Makhani 2016 doszło do rezygnacji z kontynuacji udziału w badaniu, w tym przypadku zrezygnowało troje dzieci (23,1%). Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: zaczerwienie twarzy (62% dzieci), dyskomfort w jamie brzusznej (54%), co jest spójne z informacjami z ChPL produktu Tecfidera dot. bardzo częstych działań niepożądanych, a także wysypka (23%), męczliwość (15%).

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dla leków fumaran dimetylu, teryflunomid i peginterferonu beta-1a

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych. W rekomendacjach odnaleziono informacje na temat stosowania peginterferonu beta 1-a (PTN 2016), fumaranu dimetylu (PTN 2016, ABN 2015) oraz teryflunomidu (PTN 2016, ABN 2015) u dzieci. Wytyczne ABN 2015 i PTN 2016 wskazują, iż leki te u pacjentów w wieku 16 – 18 lat mogą być przyjmowane jak u dorosłych. Młodszy pacjenci powinni być leczeni pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS.

**Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Na podstawie opinii eksperta i Obwieszczenia MZ oszacowano, że wartość refundacji preparatów zawierających fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a i teryflunomid może wynieść 1,05 mln zł, przy założeniu, że wszyscy pacjenci pediatrycznie rozpoczną leczenie tymi substancjami w równych proporcjach.

**Propozycje zmian programu lekowego**

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy ChPL oraz dowodów naukowych, tj. odnalezionych wytycznych klinicznych, otrzymanej opinii eksperta klinicznego i badań odnalezionych w wyniku przeglądu baz informacji naukowych odnoszących się do zasadności ocenianych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”.

Zgodnie ze zleceniem PLA.4604.431.2017.PB.2 ocenie miały podlegać zmiany programu lekowego w zakresie wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia 3 substancjami czynnymi, dodania informacji dot. dawkowania octanu glatirameru w populacji pediatrycznej, umożliwienia stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży, zmiany kryteriów włączenia pacjentów do leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem w zakresie punktacji EDSS oraz zmiany poziomu limfopenii dyskwalifikującej pacjentów z leczenia interferonem beta.

**Tabela 16. Zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”**

| Proponowane zmiany   | Dowody  |                                   |                 |   |
|--|---|-----------------------------------|-----------------|---|
|  | ChPL  | Wytyczne kliniczne                | Opinia eksperta | Wyniki przeglądu  |
| 1.3 Leczenie fumaranem dimetylu:<br>1) Wiek od <u>12</u> roku życia; (...)   | NIE   | NIE (jedynie młodzież od 16 r.ż.) | TAK             | Niskiej jakości dowody  |
| 1.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)  |   |                                   |                 | Brak publikacji   |
| 1.5 Leczenie teryflunomidem:<br>1) wiek od <u>12</u> roku życia; (...)   |   |                                   |                 | Brak publikacji   |
| 4. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:<br><u>2) dawkowanie octanu glatirameru dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobe.</u>   | TAK   | TAK (DGN 2015)                    | TAK             | Nie przeprowadzono  |
| 2.2 Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:<br>7) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;<br>8) —cięża<br>9) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;<br>• inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.                         | Copaxone – tylko gdy korzyści przewyższają ryzyko;<br>Remurel – NIE | NIE                               | TAK             | Brak wystarczających dowodów na stosowanie w całym okresie ciąży* |
| Dla pkt:<br>4.1 Leczenie interferonem beta<br>4.2 Leczenie octanem glatirameru<br>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu<br>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a<br>4.5 Leczenie teryflunomidem<br>Kryteria wyłączenia w pkt 3 obejmować będą: stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej <u>5,0</u> (w trakcie remisji); | Brak inf.   | Brak inf.                         | TAK             | Nie przeprowadzono  |
| 7. Kryteria wyłączenia:<br>7.1 Leczenie interferonem beta: (...)<br>11) Zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:<br>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,   | Brak inf.   | Brak inf.                         | TAK             | Nie przeprowadzono  |

| Proponowane zmiany   | Dowody |                    |                 |                  |
|--|--------|--------------------|-----------------|------------------|
|  | ChPL   | Wytyczne kliniczne | Opinia eksperta | Wyniki przeglądu |
| b) leukopenia poniżej 3000/ $\mu$ l,<br>c) limfopenia poniżej 500/ $\mu$ l,<br>d) trombocytopenia poniżej 75 000/ $\mu$ l<br>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; (...) |        |                    |                 |                  |

\*Odnalezione dowody dotyczące zastosowania octanu glatirameru u kobiet ciężarnych, ze względu na czas ekspozycji na działanie leku znacznie krótszy od okresu trwania ciąży, są niewystarczające do określenia profilu bezpieczeństwa tego leku w ciąży.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

|                 |   |
|-----------------|---|
| FOCUS           | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02410200?term=tecfidera&amp;rank=30&amp;sect=Xe70156">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02410200?term=tecfidera&amp;rank=30&amp;sect=Xe70156</a> , data dostępu: 06.06.2017 r. |
| Fragoso 2013    | Fragoso, Y.D., Adoni, T., Alves-Leon, S.V. et al., Long-Term Effects of Exposure to Disease-Modifying Drugs in the Offspring of Mothers with Multiple Sclerosis: A Retrospective Chart Review, CNS Drugs (2013) 27: 955                         |
| Fragoso 2013b   | Fragoso, Y.D., Boggild M., Macias-Islas M.A. et al., The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis, Clin Neurol Neurosurg. 2013 Feb;115(2):154-9  |
| Gannini 2012    | Giannini et al.: Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. BMC Neurology 2012 12:124  |
| Hellwig 2012    | Hellwig K., Hagh kia A., Rockhoff M., Gold R., Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2012 Sep; 5(5): 247–253                                       |
| Herbstritt 2016 | Herbstritt S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al., Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study, Mult Scler. 2016 May;22(6):810-6   |
| Lu 2012         | Lu E., Wang B.W., Guimond C., Synnes A., Sadovnick D., Tremlett H., Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: a systematic review. Neurology. 2012 Sep 11;79(11):1130-5  |
| TERKIDS         | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108?term=Aubagio&amp;rank=21">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108?term=Aubagio&amp;rank=21</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.   |

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|              |   |
|--------------|---|
| ABN 2015     | Scolding N, Barnes D, Cader S, et al., Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, Pract Neurol 2015;0:1–7   |
| AHRQ 2013    | Agency for Healthcare Research and Quality: Recommendations for drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. <a href="https://www.guideline.gov/summaries/summary/48222">https://www.guideline.gov/summaries/summary/48222</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.  |
| CADTH 2013   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, CADTH Therapeutic Review, October 2013 Volume 1, Issue 2C  |
| CADTH 2013b  | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CDEC Final Recommendation. Dimethyl Fumarate (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, <a href="https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf">https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.                              |
| CADTH 2014   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CDEC Final Recommendation. Teriflunomide (Aubagio — Genzyme Canada) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, <a href="https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf">https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0350_complete_Aubagio_Jun-19-14.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.   |
| CADTH 2015   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CDEC Final Recommendation. PEGYLATED Interferon-Beta 1a (Plegridy — Biogen Canada Inc.) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0440_complete_Plegridy-Dec-21-15_e.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r. |
| DGN 2015     | Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, <a href="https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf">https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.   |
| IRF 2011     | Institute For Rational Pharmacotherapy: Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose <a href="http://www.irf.dk/dk/publikationer/rational_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm">http://www.irf.dk/dk/publikationer/rational_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.                              |
| NHS 2014     | National Health Service: Disease modifying therapies for patients with multiple sclerosis. NHS England/ D04/P/b   |
| Ontario 2015 | <a href="http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/tecfidera.pdf">http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/tecfidera.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.   |
| PTAC 2014    | <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-11-updated.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-11-updated.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.   |
| PTAC 2014b   | <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-02.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-02.pdf</a> , data dostępu: 31.05.2017 r.   |
| PTN 2016     | Losy J. i wsp., Leczenie stwardnienia rozszianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, tom 12, nr 2  |

### Pozostałe publikacje

|                       |   |
|-----------------------|---|
| AOTMiT-OT-4351-6/2015 | Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozszianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”. 03.04.2015 r.   |
| ChPL Aubagio          | <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx_133467_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx_133467_pl.pdf</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.                             |
| ChPL Betaferon        | <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf</a> , data dostępu: 06.06.2017 r. |

---

|                         |   |
|-------------------------|---|
| ChPL Copaxone, 20 mg/ml | <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17286">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17286</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.   |
| ChPL Copaxone, 40 mg/ml | <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33337">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33337</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.   |
| ChPL Extavia            | <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf</a> , data dostępu: 06.06.2017 r. |
| ChPL Plegridy           | <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140718129034/anx_129034_pl.pdf</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.                               |
| ChPL Rebif              | <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf</a> , dostępu: 06.06.2017 r.      |
| ChPL Remurel            | <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36741">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36741</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.   |
| ChPL Tecfidera          | <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf</a> , data dostępu: 06.06.2017 r.                             |

## 11. Załączniki

### Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania fumaran dimetylu w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania : 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | "Multiple Sclerosis"[Mesh]  | 50042           |
| 2               | Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]   | 66028           |
| 3               | MS[Title/Abstract]  | 264394          |
| 4               | Multiple Sclerosis[Title/Abstract]  | 61907           |
| 5               | ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract]   | 305471          |
| 6               | "Dimethyl Fumarate"[Mesh]   | 388             |
| 7               | Dimethyl fumarate[Title/Abstract]   | 501             |
| 8               | Dimethyl (E)-butenedioate[Title/Abstract] Schema: all   | 0               |
| 9               | Dimethyl (E)-butenedioate[Title/Abstract]   | 0               |
| 10              | (("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract]) OR Dimethyl (E)-butenedioate[Title/Abstract]   | 0               |
| 11              | 20933279[uid]   | 1               |
| 12              | ("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract]  | 684             |
| 13              | (((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract]))   | 366             |
| 14              | (("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))  | 2294721         |
| 15              | (((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))  | 125235          |
| 16              | (((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))   | 2375017         |
| 17              | (((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))   | 4518631         |
| 18              | (((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])) | 2375106         |
| 19              | (((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR                      | 166             |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
|                 | random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) |                 |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania fumaran dimetylu w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: : 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | Multiple Sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 6274            |
| 2               | MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 11126           |
| 3               | Sclerosis, Multiple:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6274            |
| 4               | #1 or #2 or #3  | 14075           |
| 5               | Dimethyl Fumarate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 240             |
| 6               | #4 and #5   | 220             |

Tabela 18. Strategia wyszukiwania fumaran dimetylu w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: : 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1               | multiple sclerosis.ab,kw,ti.                                       | 83932           |
| 2               | Sclerosis, Multiple.ab,kw,ti.                                      | 240             |
| 3               | 1 or 2 or 3  | 102459          |
| 4               | exp fumaric acid dimethyl ester/                                   | 2034            |
| 5               | Dimethyl Fumarate.ab,kw,ti.  | 1179            |
| 6               | 5 or 6   | 2149            |
| 7               | 4 and 7  | 1556            |
| 8               | exp "systematic review"/   | 139000          |
| 9               | (systematic* and review*).ab,kw,ti.                                | 169126          |
| 10              | 9 or 10  | 216882          |
| 11              | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 595944          |
| 12              | (random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.                 | 4432294         |
| 13              | (trial or study or experiment).ab,kw,ti.                           | 7757324         |
| 14              | 13 and 14  | 2415973         |
| 15              | 12 or 15   | 2639640         |
| 16              | 11 or 16   | 2797861         |
| 17              | 8 and 17   | 324             |

Tabela 19. Strategia wyszukiwania octan glatirameru w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: : 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1               | "Multiple Sclerosis"[Mesh]   | 50024           |
| 2               | Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]  | 65976           |
| 3               | MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract]  | 2               |
| 4               | Multiple Sclerosis[Title/Abstract]   | 61862           |
| 5               | ((Multiple Sclerosis[Title/Abstract] OR MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] | 72758           |
| 6               | "Glatiramer Acetate"[Mesh]   | 1139            |
| 7               | Glatiramer acetate[Title/Abstract]   | 1401            |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 8               | Copaxone  | 1776            |
| 9               | Glatopa[Title/Abstract]   | 6               |
| 10              | Remurel[Title/Abstract] Schema: all   | 0               |
| 11              | Remurel[Title/Abstract]   | 0               |
| 12              | Copaxone[Title/Abstract]  | 260             |
| 13              | ((("Glatiramer Acetate"[Mesh]) OR Glatiramer acetate[Title/Abstract]) OR Glatopa[Title/Abstract]) OR Remurel[Title/Abstract] OR Copaxone[Title/Abstract]  | 1775            |
| 14              | (((((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) OR MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh])) AND (((("Glatiramer Acetate"[Mesh]) OR Glatiramer acetate[Title/Abstract]) OR Glatopa[Title/Abstract]) OR Remurel[Title/Abstract]) OR Copaxone[Title/Abstract]   | 1639            |
| 15              | ("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])  | 2293380         |
| 16              | (((((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])  | 125080          |
| 17              | (((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])   | 2373255         |
| 18              | (((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))  | 4515654         |
| 19              | (((((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) OR MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh])) AND (((("Glatiramer Acetate"[Mesh]) OR Glatiramer acetate[Title/Abstract]) OR Glatopa[Title/Abstract]) OR Remurel[Title/Abstract]) OR Copaxone[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))  | 854             |
| 20              | "Pregnancy"[Mesh]   | 809227          |
| 21              | pregnancy[Title/Abstract]   | 347477          |
| 22              | (pregnancy[Title/Abstract]) OR "Pregnancy"[Mesh]  | 874216          |
| 23              | (((((Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) OR MS (Multiple Sclerosis)[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR "Multiple Sclerosis"[Mesh])) AND (((("Glatiramer Acetate"[Mesh]) OR Glatiramer acetate[Title/Abstract]) OR Glatopa[Title/Abstract]) OR Remurel[Title/Abstract]) OR Copaxone[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])) AND ((pregnancy[Title/Abstract]) OR "Pregnancy"[Mesh]) | 33              |

Tabela 20. Strategia wyszukiwania octan glatirameru w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | Multiple Sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 6274            |
| 2               | Sclerosis, Multiple:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6274            |
| 3               | MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 11126           |
| 4               | #1 or #2 or #3  | 14075           |



| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 5               | Glatiramer Acetate:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 451             |
| 6               | Copaxone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)           | 59              |
| 7               | #5 or #6   | 460             |
| 8               | #4 and #7  | 442             |
| 9               | pregnancy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 33446           |
| 10              | #8 and #9  | 5               |

Tabela 21. Strategia wyszukiwania octan glatirameru w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania:.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1               | exp multiple sclerosis/  | 93292           |
| 2               | Sclerosis, Multiple.ab,hw,ti.                                      | 188             |
| 3               | 1 or 2 or 3  | 101159          |
| 4               | exp glatiramer/  | 6946            |
| 5               | Glatiramer Acetate.ab,hw,ti.                                       | 2822            |
| 6               | Copaxone.ab,hw,ti.   | 486             |
| 7               | Glatopa.ab,hw,ti.  | 9               |
| 8               | Remurel.ab,hw,ti.  | 0               |
| 9               | 5 or 6 or 7 or 8 or 9  | 7085            |
| 10              | 4 and 10   | 6450            |
| 11              | exp "systematic review"/   | 138117          |
| 12              | (systematic* and review*).ab,hw,ti.                                | 239904          |
| 13              | 12 or 13   | 239904          |
| 14              | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 593790          |
| 15              | (random* or mask* or blind* or control*).ab,hw,ti.                 | 8386698         |
| 16              | (trial or study or experiment).ab,hw,ti.                           | 12279437        |
| 17              | 16 and 17  | 7129877         |
| 18              | 15 or 18   | 7129877         |
| 19              | 14 or 19   | 7268791         |
| 20              | 11 and 20  | 2420            |
| 21              | exp pregnancy/   | 418929          |
| 22              | pregnancy.ab,hw,ti.  | 553942          |
| 23              | 22 or 23   | 554973          |
| 24              | 21 and 24  | 92              |

Tabela 22. Strategia wyszukiwania peginterferonu beta1a w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | "Multiple Sclerosis"[Mesh]                      | 50042           |
| 2               | multiple sclerosis[Title/Abstract]              | 61907           |
| 3               | "peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept] | 31              |
| 4               | peginterferon beta-1a[Title/Abstract]           | 31              |
| 5               | PLEGRIDY[Title/Abstract]                        | 3               |
| 6               | MS[Title/Abstract]                              | 264394          |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 7               | Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]  | 66028           |
| 8               | ((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]  | 305471          |
| 9               | ((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract])   | 51              |
| 10              | ((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))  | 2294721         |
| 11              | (((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])  | 125235          |
| 12              | ((((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))  | 2375017         |
| 13              | (((((("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))  | 4518631         |
| 14              | (((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND (((("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))              | 28              |
| 15              | (((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND (((("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) Schema: all | 0               |

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania peginterferonu beta1a w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2017)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)    | 6274            |
| 2               | Sclerosis, Multiple:ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 6274            |
| 3               | MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                    | 11126           |
| 4               | #1 or #2 or #3  | 14075           |
| 5               | peginterferon beta-1a:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 68              |
| 6               | PLEGRIDY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 1               |
| 7               | #5 or #6  | 68              |
| 8               | #7 and #4   | 67              |

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania peginterferonu beta1a w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                      | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| 1               | Multiple Sclerosis.ab,kw,ti.  | 83932           |
| 2               | Sclerosis, Multiple.ab,kw,ti. | 240             |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 3               | MS.ab,kw,ti.   | 352538          |
| 4               | 1 or 2 or 3 or 4   | 403322          |
| 5               | peginterferon beta-1a.ab,kw,ti.                                    | 111             |
| 6               | PLEGRIDY.ab,kw,ti.   | 3               |
| 7               | 6 or 7   | 113             |
| 8               | 5 and 8  | 108             |
| 9               | exp "systematic review"/   | 139000          |
| 10              | (systematic* and review*).ab,kw,ti.                                | 169126          |
| 11              | 10 or 11   | 216882          |
| 12              | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 595944          |
| 13              | (random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.                 | 4432294         |
| 14              | (trial or study or experiment).ab,kw,ti.                           | 7757324         |
| 15              | 14 and 15  | 2415973         |
| 16              | 13 or 16   | 2639640         |
| 17              | 12 or 17   | 2797861         |
| 18              | 9 and 18   | 68              |

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed - teryflunomid (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1               | Search "Multiple Sclerosis"[Mesh]  | 50042           |
| 2               | Search multiple sclerosis[Title/Abstract]  | 61907           |
| 3               | Search MS[Title/Abstract]  | 264394          |
| 4               | Search Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]   | 66028           |
| 5               | Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])   | 305471          |
| 6               | Search "teriflunomide" [Supplementary Concept]   | 134             |
| 7               | Search teriflunomide[Title/Abstract]   | 277             |
| 8               | Search ("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract]  | 304             |
| 9               | Search (((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) AND (("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])  | 245             |
| 10              | Search (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))   | 2294721         |
| 11              | Search ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))   | 125235          |
| 12              | Search (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))  | 2375017         |
| 13              | Search (((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] | 4518631         |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów w |
|-----------------|--|-------------------|
|                 | OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))))  |                   |
| 14              | Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND (("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR (((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))) | 152               |

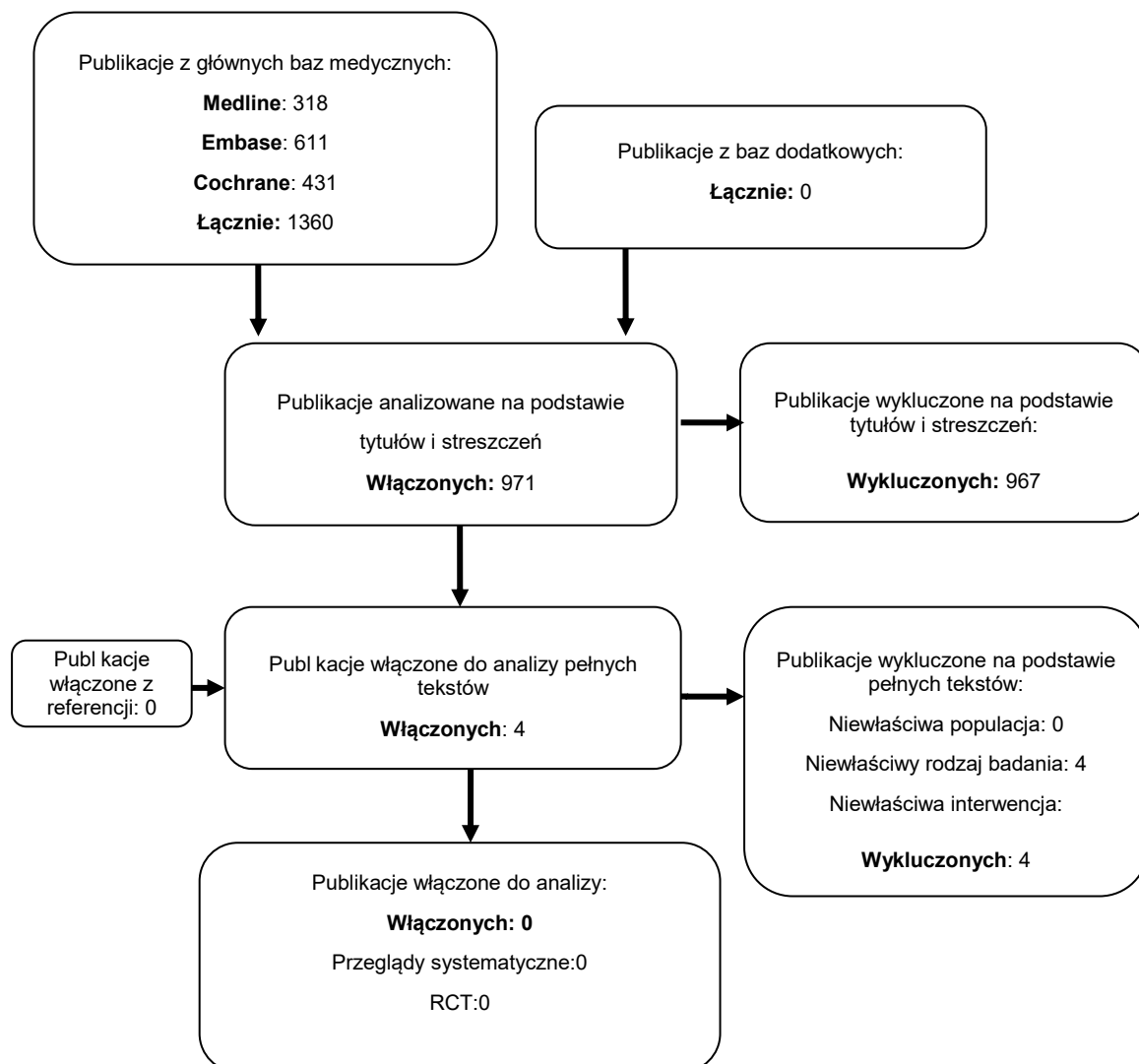
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase - teryflunomid (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1               | exp multiple sclerosis/  | 93513           |
| 2               | Multiple Sclerosis.ab,kw,ti.                                       | 83932           |
| 3               | Sclerosis, Multiple.ab,kw,ti.                                      | 240             |
| 4               | MS.ab,kw,ti.   | 352538          |
| 5               | 1 or 2 or 3 or 4   | 403322          |
| 6               | exp "systematic review"/   | 139000          |
| 7               | (systematic* and review*).ab,kw,ti.                                | 169126          |
| 8               | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 595944          |
| 9               | (random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.                 | 4432294         |
| 10              | (trial or study or experiment).ab,kw,ti.                           | 7757324         |
| 11              | exp teriflunomide/   | 1705            |
| 12              | teriflunomide.ab,kw,ti.  | 712             |
| 13              | 11 or 12   | 1739            |
| 14              | 5 and 13   | 1219            |
| 15              | 6 or 7   | 216882          |
| 16              | 9 and 10   | 2415973         |
| 17              | 8 or 16  | 2639640         |
| 18              | 14 and 17  | 219             |

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane - teryflunomid (data ostatniego wyszukiwania: 05.06.2017 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 6274            |
| 2               | Sclerosis, Multiple:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6274            |
| 3               | MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 11126           |
| 4               | #1 or #2 or #3  | 14075           |
| 5               | teriflunomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)       | 153             |
| 6               | #4 and #5   | 144             |

**Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do oceny stosowania fumaranu dimetylu, teryflunomidu i peginterferonu beta-1a**



**Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do oceny stosowania octanu glatirameru**

