



IGNORANTIA NOCET

Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na
ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego
o wysokiej aktywności
(w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 27 marca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis kierunków analiz.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Problem zdrowotny	16
3.1. Definicja	16
3.2. Etiologia i patogenezę	17
3.3. Rozpoznawanie.....	18
3.3.1. Kryteria rozpoznania	20
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.4.1. Przebieg naturalny, objawy i powikłania	22
3.4.2. Rokowanie i czynniki rokownicze	28
3.4.1. Monitorowanie postępu choroby.....	29
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	32
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	35
3.6.1. Wytyczne kliniczne	36
3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT	58
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	69
3.7. Wybór populacji docelowej.....	72
4. Interwencja – fingolimod.....	74

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fingolimodu.....	78
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	78
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	78
5. Komparatory	83
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	83
5.2. Interferon beta.....	88
5.2.1. Interferon beta-1a.....	88
5.2.2. Interferon beta-1b.....	91
5.3. Peginterferon beta-1a	94
5.4. Fumaran dimetylu	98
5.5. Octan glatirameru.....	100
5.6. Natalizumab	104
5.7. BSC	106
5.1. Fingolimod stosowany krótkoterminowo	116
6. Efekty zdrowotne.....	116
7. Rodzaj i jakość dowodów	118
8. Kierunki analiz	119
8.1. Analiza kliniczna.....	119
8.2. Analiza ekonomiczna	121
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	122
9. Załączniki	124

9.1. Projekt Programu lekowego	124
9.2. Wyniki badania ankietowego.....	130
9.2.1. Ekspert 1.....	130
9.2.2. Ekspert 2.....	140
9.2.3. Ekspert 3.....	150
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	160
10. Spis tabel	161
11. Bibliografia.....	163

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Neurologów
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAQS/FEM/CEMCat	hiszp. <i>Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut/ Fundació Esclerosi Múltiple/ Centre d'esclerosi multiple de Catalunya</i> – Grupa robocza Agencji informacji i oceny jakości zdrowia w Katalonii/ fundacja na rzecz chorych na stwardnienie rozlane/ katalońskie centrum leczenia stwardnienia rozlanego
ALT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
AST	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BLCS	ang. <i>Bladder Control Scale</i> – skala kontroli czynności pęcherza
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD20	ang. <i>cluster of differentiation 20</i> – antygen różnicowania komórkowego 20
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CEMCat	hiszp. <i>Centre d'esclerosi multiple de Catalunya</i> – katalońskie centrum leczenia stwardnienia rozlanego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EDMUS	ang. <i>European Database for Multiple Sclerosis</i> – Europejska Baza Danych dla Stwardnienia Rozlanego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych

Skrót	Rozwinięcie
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> – Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D
FD	fumaran dimetylu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIN	fingolimod
FLAIR	ang. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i> – metoda tłumienia sygnału z płynu mózgowo-rdzeniowego w sekwencji inwersji i powrotu
FS	ang. <i>functional systems</i> – skala funkcjonalności układów czynnościowych
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatirameru
Gd	gadolin
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GPP	ang. <i>Good Practice Point</i> – wskazówka dotycząca dobrej praktyki klinicznej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.t.	ang. <i>intrathecal</i> – dooponowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IMDH	ang. <i>Isle of Man Department of Health</i> – brytyjski departament zdrowia wyspy Man
IVIS	ang. <i>Impact of Visual Impairment Scale</i> – skala oceny wpływu zaburzeń widzenia
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
MAGNIMS	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis</i> – europejska wielośrodkowa sieć jednostek badawczych zajmująca się obrazowaniem rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym
MFIS	ang. <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> – Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia
MIT	mitoksantron
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego

Skrót	Rozwinięcie
MSQL	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsiałym
MSQoL-54	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life MSQOL-54</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozsiałym - 54
MZ	Minister Zdrowia
NAT	natalizumab
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
NMSS	ang. <i>National Multiple Sclerosis Society</i> – narodowe towarzystwo stwardnienia rozsianego w Stanach Zjednoczonych
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAS	ang. <i>Patient Access Scheme</i> – instrument podziału ryzyka stosowany w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RES RRMS	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – szybko rozwijająca się, ciężka, ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SF-36	ang. <i>The Short Form-36</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia w skróconej formie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Skrót	Rozwinięcie
SOT RRMS	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego mimo stosowania interferonu beta-1a (w tym pegylowanego), interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu lub octanu glatirameru.
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozсіяnego
SSS	ang. <i>Sexual Satisfaction Scale</i> – skala satysfakcji seksualnej
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WPW	wzrokowe potencjały wywołane

Streszczenie

Celem APD dla leku Gilenya® (fingolimod) stosowanego w leczeniu stwardnienia rozlanego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS.

WYNIKI

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozlane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną, której etiologia nie została w pełni poznana. W klasyfikacji ICD-10 choroba ta jest oznaczana kodem G.35.

Postacie MS będące przedmiotem analizy to:

- ⊕ ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) – występuje najczęściej i dotyczy około 80% osób w początkowej fazie choroby. Postać ta charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń objawów już istniejących. Między rzutami objawy ustępują całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie;
- ⊕ szybko rozwijająca się, ciężka, ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego (RES RRMS, ang. *rapidly evolving severe RRMS*), która charakteryzuje się wystąpieniem 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w czasie jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Aktualne postępowanie medyczne

Stwardnienie rozlane jest chorobą nieuleczalną. Terapia sprowadza się więc do próby wpłynięcia na przebieg choroby oraz łagodzenia jej skutków.

Obecnie w Polsce leczenie chorych na RRMS o wysokiej aktywności odbywa się w ramach Programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35) – Załącznik B.46* (dalej zwany *Programem lekowym B.46*). W ramach tego programu finansowany jest fingolimod oraz natalizumab.

Ponadto, chorzy z RRMS leczeni są także w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35) – załącznik B.29* (dalej zwany *Programem lekowym B.29*), w ramach którego stosowane są: interferon beta, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz pegylowany interferon beta-1a.

Chorzy leczeni są także poza programami lekowymi, stosowana jest wówczas terapia z wykorzystaniem BSC, należy jednak zaznaczyć, iż jest to tylko terapia paliatywna.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozсіяnego (RRMS):

- ⊕ z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym z wymienionych produktów leczniczych: octan glatirameru, fumaran dimetylu, interferon beta i pegylowany interferon beta 1a – populacja SOT RRMS;
- ⊕ chorych z RES RRMS, definiowaną jako obecność ≥ 2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz ≥ 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie fingolimod stosowany w analizowanym wskazaniu w monoterapii.

Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą

interwencję. W wyniku analizy problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnymi komparatorami dla opiniowanej technologii medycznej są:

- ⊕ w populacji **SOT RRMS**:
 - ⊕ leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru;

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC (terapia stosowana paliatywnie), zasadnym jest też wykazanie czy skuteczność i bezpieczeństwo FIN zmieniają się przy długoterminowym stosowaniu (porównanie fingolimodu stosowanego krótkoterminowo ze stosowaniem długoterminowym), a dodatkowo analizy można uzupełnić porównaniem względem NAT, ponieważ prawdopodobnie będzie on stanowił alternatywę dla FIN w przyszłości.

- ⊕ w populacji **RES RRMS**:
 - ⊕ leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru;
 - ⊕ natalizumab – **wyłącznie chorzy JCV- (maksymalny okres obserwacji – 5 lat)**.

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC, czyli terapią paliatywną.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, rocznej częstości rzutów, progresji choroby, zmian w obrazie MRI oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami Cochrane*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Wnioski

W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranych komparatorów.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla fingolimodu stosowanego w monoterapii istnieją badania *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe. W obu badaniach fingolimod porównywany był z BSC (w badaniu placebo) przez okres 24 miesięcy u chorych z RRMS (w badaniu *FREEDOMS* wyszczególniono podgrupę chorych z RES RRMS). Dla technologii opcjonalnych odnaleziono badanie randomizowane *TRANSFORMS*, w którym FIN porównywany jest z IFN beta-1a podawanym domięśniowo. Również w badaniu *TRANSFORMS* analizie poddano podgrupę chorych RES RRMS. Zostanie podjęta próba wykonania porównania pośredniego lub zestawienia danych względem innych komparatorów wskazanych powyżej.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gilenya[®] (fingolimod) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya[®] (fingolimod) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya[®] we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Gilenya® (fingolimod) stosowanego w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny

3.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną, której etiologia nie została w pełni poznana [65]. W klasyfikacji ICD-10¹ choroba ta jest oznaczana kodem G.35.

Wyróżnia się cztery podstawowe postacie MS:

- ⊗ rzutowo-remisyjna (określana także jako: nawracająco-zwalniająca, remitująco-zwalniająca, ustępująco-nawracająca, rzutowo-zwalniająca, rzutowo-ustępująca);
- ⊗ wtórnje postępująca;
- ⊗ pierwotnie postępująca;
- ⊗ postępująco-nawracająca (inaczej: postępująca z nakładającymi się rzutami) [36, 41].

Przebieg **ustępująco-nawracający** (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) występuje najczęściej i dotyczy około 80% osób w początkowej fazie choroby. Postać ta charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących. Między rzutami objawy ustępują całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie [41].

W przypadku RRMS można rozróżnić **postać ciężką, szybko rozwijającą się** (RES RRMS, ang. *rapidly evolving severe RRMS*), która charakteryzuje się wystąpieniem 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w czasie jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącym

¹ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

zwiększeniem liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [6].

W przypadku postaci **pierwotnie postępującej** (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły. Występuje ona wśród około 20% chorych, najczęściej wśród tych, u których MS rozpoznano w starszym wieku [41].

U 65% chorych na postać RRMS w czasie 15 lat od rozpoznania MS rozwija się w postać **wtórnie postępująca** (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) [43]. Charakteryzuje się ona stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego. Jako czwarty rodzaj przebiegu choroby wymienia się **postępująco-nawracający** (PRMS, ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), w którym od początku występuje stopniowe pogarszanie się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami. Zaostrzenia te mogą ustąpić całkowicie lub jedynie częściowo [65].

3.2. Etiologia i patogeneza

Istotę stwardnienia rozlanego stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego. Etiologia MS nie została dokładnie poznana. Uważa się, że jest to choroba o podłożu immunologicznym, a w jej powstaniu biorą udział czynniki egzogenne, środowiskowe oraz predyspozycje genetyczne [39].

Przyczynami rozwoju MS są prawdopodobnie zakażenia wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów mających wpływ na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [4].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej mają znaczenie geny wrażliwości i odporności na MS powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [4].

Przy udziale limfocytów T (CD4+ potem CD8+, ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego), a także limfocytów B oraz makrofagów i immunoglobulin w obrębie istoty białej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozwija się proces zapalno-demielinizacyjny, prowadzący m.in. do uszkodzenia osłonki mielinowej i oligodendrogleju włóknienkowego oraz utraty aksonów. Uszkodzenia występują w postaci ognisk rozrzuconych różnorodnie w OUN i doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [4].

Za występowaniem podłoża genetycznego przemawia zwiększona częstość występowania choroby u członków rodziny. Stwierdzono współwystępowanie MS u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych [36].

Częstość występowania tej choroby jest związana z rejonem występowania. Wzrasta ona wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, a obniża się przy zbliżaniu do równika. Przedstawiciele rasy kaukaskiej są najbardziej narażeni na rozwój MS, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się u mieszkańców Japonii i przedstawicieli rasy czarnej. Największą liczbę przypadków choroby obserwuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Wykazano związek występowania stwardnienia rozlanego z niską temperaturą i wysoką wilgotnością zimą. Rozważa się związek warunków klimatycznych z podatnością na zakażenia i ich wpływem na system odpornościowy. Ponadto, wykazano związek wyższego ryzyka zachorowania ze zmniejszonym nasłonecznieniem [46].

Stwardnienie rozlane znacznie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Z analiz Międzynarodowej Federacji Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) wynika, iż częstość występowania MS wśród kobiet jest około 2 razy większa niż wśród mężczyzn [60].

3.3. Rozpoznawanie

Ze względu na fakt, że nie istnieje badanie, którego wynik w jednoznaczny sposób wskazywałby na rozpoznanie MS, diagnostyka polega głównie na ocenie zespołu zgromadzonych danych klinicznych (wywiad) oraz wyników badań dodatkowych:

- ⊕ badanie MRI ma największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania. Mogą być również mało specyficzne, szczególnie u chorych w starszym wieku, u których istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych. Według międzynarodowych wytycznych klinicznych wydanych przez NICE w 2014 r., dane opierające się wyłącznie na wynikach badania MRI, nie są wystarczające na postawienie diagnozy [42];
- ⊕ badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest wykonywane w przypadku mało specyficznych zmian w obrazie MRI lub jeśli obraz kliniczny jest nietypowy. Może ono

wskazać na zapalno-immunologiczny charakter zmian. Pozytywny wynik PMR wskazuje na obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik Immunoglobuliny G (IgG). Oligoklonalne immunoglobuliny należy wykrywać metodą ogniskowania izoelektrycznego;

- ⊕ badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) ma na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie narządu wzroku. Pozytywny wynik WPW wskazuje na obecność opóźnionej, ale dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają niewielką wartość w przypadku rozpoznania MS [37].

Zmiany wskazujące na obecność procesu zapalnego wzmacniają się w obrazie MRI, po podaniu kontrastu w obrazach T1-zależnych. Wzmocnienie po podaniu kontrastu utrzymuje się zwykle od 4 do 6 tygodni, rzadziej dłużej niż 3 miesiące. Zarówno liczba zmian wzmacniających się, jak i sposób wzmacniania, są indywidualne dla każdego chorego. Różny jest także sposób wzmacniania. Najczęściej zmiany ulegają całkowitemu, jednolitemu wzmocnieniu, lecz obserwuje się także zmiany, które wzmacniają się jedynie na obrzeżach w tzw. sposób obrączkowy. Wówczas należy uwzględnić inne rozpoznanie, na przykład neuroinfekcje, proces nowotworowy bądź adrenoleukodystrofię. Hipointensywny charakter w obrazach T1-zależnych wykazuje od 65% do 80% zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu (szczególnie w sposób obrączkowy). Zmiany te określane są jako *black holes* i histopatologicznie odpowiadają miejscom znacznej destrukcji tkanki mózgowej. Lepiej niż zmiany hiperintensywne w obrazach PD/T2-zależnych korelują ze stopniem niesprawności chorych ocenianym w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) – skala EDSS została szczegółowo opisana w rozdziale 3.4.1 [57].

Do postawienia jednoznacznego rozpoznania, na podstawie obecności jednego rzutu z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność jednego ogniska demielinizacyjnego, konieczne jest wykazanie rozproszenia zmian w czasie i przestrzeni [56]. Rozsianiem w przestrzeni określa się obecność co najmniej 1 ogniska demielinizacji na obrazach T2-zależnych w co najmniej 2 z 4 lokalizacji anatomicznych typowych dla stwardnienia rozсіяnego:

- ⊕ przylegające do kory mózgowej;
- ⊕ okołokomorowe;
- ⊕ podnamiotowe;
- ⊕ w rdzeniu kręgowym [3].

Nie liczy się ognisk, powodujących deficyt neurologiczny, umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [3].

Rozсіяnie w czasie oznacza natomiast spełnienie jednego z następujących warunków:

- ⊕ co najmniej 1 nieme klinicznie ognisko demielinizacji wykazujące wzmocnienie kontrastowe oraz co najmniej 1 ognisko bez wzmocnienia kontrastowego bez względu na czas wykonania badania MRI

albo

- ⊕ nowe ognisko demielinizacji na obrazie T2-zależnym i/lub nowe ognisko wykazujące wzmocnienie kontrastowe, nieobecne w referencyjnym obrazie MRI bez względu na czas jego wykonania [3].

Dodatkowo w ramach rozpoznania MS stosuje się zasadę braku „lepszego wytłumaczenia” (ang. *no better explanation*). W związku z tym wymagana jest dokładna diagnostyka różnicowa, szczególnie istotna w przypadku, jeśli badanie MRI nie wykaże zmian typowych dla MS [47].

3.3.1. Kryteria rozpoznania

Najbardziej rozpowszechnionymi kryteriami są kryteria diagnostyczne opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [40]. Pierwotne kryteria McDonalda z 2001 roku zawierały listę chorób, które należy uwzględnić w czasie diagnostyki różnicowej. Wśród nich wymieniono m.in.: choroby naczyniowe mózgu (udar o podłożu zespołu antyfosfolipidowego, ostry toczeń układowy, chorobę Takayasu, kiłę oponowo-naczyniową czy rozwarstwienie tętnicy szyjnej), choroby zakaźne (borelioza, zespoły paraneoplastyczne, szczególnie z ataksją mózdkową), czy jednofazowe choroby demielinizacyjne, (ostre rozсіяne zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Devica czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia) [68].

Obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są zrewidowane kryteria McDonalda (w modyfikacji Polmana) z 2010 roku. Publikacja nowej wersji kryteriów McDonalda potwierdza ważność pierwotnych kryteriów z 2001 roku oraz ich aktualizacji z 2005 roku, zalecane jest jednak stosowanie najnowszych kryteriów uwzględniających dane uzyskane przez międzynarodową grupę badawczą MAGNIMS (ang. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*, europejska wielośrodkowa sieć jednostek badawczych zajmująca się obrazowaniem rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozсіяnym) [68].

Jeśli kryteria typowo kliniczne nie są spełnione (obserwowane są: dwa rzuty choroby, lecz tylko jedno ognisko uszkodzenia lub jeden rzut choroby i co najmniej jedno ognisko uszkodzenia), konieczne jest spełnienie dodatkowych wymagań. W nowych kryteriach wprowadzono definicję zmian rozlanych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu MRI (opisanych wcześniej) [37].

Zmodyfikowane kryteria McDonalda z 2010 r. stanowią obecną praktykę diagnostyczną również w Polsce (stanowią główne kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego w aktualnie obowiązujących Programach lekowych) [43].

W poniżej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne MS według McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 r.

Tabela 1.
Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
Co najmniej 2	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione lub 1 klinicznie udowodnione wraz z jednym rzutem w wywiadzie	Brak
Co najmniej 2	1 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu.
1	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozlane w czasie lub drugi rzut choroby.
1*	1 klinicznie udowodnione*	Zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu oraz zmiany w obrazie MRI rozlane w czasie lub drugi rzut choroby.
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na MS		<p>Progresja choroby trwająca rok (oceniona prospektywnie lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni: co najmniej 1 ognisko mózgowe w obrazach T2-zależnych w lokalizacjach anatomicznych typowych dla stwardnienia rozlanego (przylegające do kory mózgowej, okołokomorowe, podnamiotowe); ⊗ zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni: co najmniej 2 ogniska rdzeniowe w obrazach T2-zależnych; ⊗ pozytywny wynik badania PMR (obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG. wykryte metodą ogniskowania izoelektrycznego).

*objawy wskazujące na zespół klinicznie izolowany;

Źródło: opracowanie własne na podstawie Polman 2011 [47] i Ziótkiewicz 2011 [68]

W oparciu o przedstawione kryteria możliwe jest rozpoznanie:

- ⊗ stwardnienia rozsianego – w przypadku spełnienia powyższych kryteriów oraz braku lepszego wytłumaczenia zaobserwowanych objawów;
- ⊗ prawdopodobnego stwardnienia rozsianego – w przypadku spełnienia części powyższych kryteriów;
- ⊗ braku stwardnienia rozsianego – w przypadku pojawienia się nowego rozpoznania tłumaczącego zaobserwowane objawy [47].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.4.1. Przebieg naturalny, objawy i powikłania

Pierwszy odosobniony zespół objawów neurologicznych, będący zwiastunem choroby i występujący na bardzo wczesnym etapie choroby, określa się jako CIS (ang. *clinically isolated syndrome*). Może on przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy – około 75% przypadków) lub kilku objawów jednocześnie (wieloogniskowy – około 25% przypadków) [65]. U 85% młodych dorosłych pierwsze objawy choroby przyjmują postać CIS, zaś u 30-70% chorych CIS stanowi początek MS [50].

W przebiegu choroby wyróżnia się tzw. rzuty, definiowane jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie objawu już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (Tabela 2). Objaw, który pojawił się w trakcie rzutu, może całkowicie ustąpić. Często jednak poprawa jest tylko częściowa, a konsekwencją rzutu pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Najczęściej kolejne rzuty prowadzą do narastania niesprawności chorych na MS [65].

Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji ognisk choroby. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów MS należą:

- ⊗ męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia;
- ⊗ zaburzenia wzroku (m.in. widzenie niewyraźne lub podwójne, oczopląs, ból przy poruszaniu gałką oczną);
- ⊗ zaburzenia koordynacji ruchowej (drżenie kończyn, utrata równowagi, niedowład, zawroty głowy, uczucie osłabienia mięśni);

- ⊕ zaburzenia napięcia mięśniowego (spastyczność, czyli wzmożone napięcie i sztywność mięśni);
- ⊕ upośledzenie odbioru bodźców (mrowienie, drętwienie, nerwoból mięśnia trójdzielnego, ból mięśni);
- ⊕ zaburzenia mowy (mowa skandowana lub bełkotliwa, spowolnienie mowy, trudności z połykaniem);
- ⊕ zaburzenia pracy jelit i pęcherza moczowego (zaparcia, wzmożone wypróżnianie się, uczucie niepełnego wypróżnienia);
- ⊕ zaburzenia emocjonalne (upośledzenie pamięci krótkotrwałej i zdolności koncentracji, obniżenie nastroju);
- ⊕ inne (nadwrażliwość na ciepło, impotencja, zmniejszenie wrażliwości na dotyk) [64].

Często obserwowanym objawem towarzyszącym MS jest także ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, objawiające się ubytkiem w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, zaburzeniem percepcji kolorów, pogorszeniem ostrości widzenia oraz bólem gałki ocznej nasilającym się w czasie odwodzenia. Wymienione objawy mogą utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni, a u większości chorych ustępują w ciągu 2-3 miesięcy. Uszkodzenie nerwu wzroku w niektórych przypadkach jest nieodwracalne i powoduje ślepotę [65].

W obrazie rezonansu magnetycznego – T1 lub T2-zależnym – obserwuje się także zmiany ogniskowe oraz postępujące zmniejszenie objętości mózgu i rdzenia kręgowego. Wyniki badań wskazują, że stopień zaniku tkanki mózgowej u chorych na MS wynosi od 0,6% do 1,0% w ciągu roku i jest istotnie większy niż w populacji ogólnej (0,1-0,3%). Przyczyny zaniku tkanki mózgowej u chorych na MS są złożone i obejmują uszkodzenie i utratę aksonów, znaczne uszkodzenie mieliny lub zwyrodnienie typu Wallera [57].

Skale oceny nasilenia objawów choroby

Rozszerzona skala niewydolności ruchowej EDSS jest skalą najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby. Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (FS, ang. *functional systems*) [34].

Skala EDSS jest 10-stopniowa, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 10 zgon w przebiegu choroby. W poniższej tabeli przedstawiono jej szczegółową charakterystykę.

Tabela 2.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala EDSS

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowy stan neurologiczny (wszystkie stopnie 0. w skali FS)
1.0	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym FS (jeden FS o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)
2.5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch FS (dwa FS o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym FS (jeden FS o stopniu 3., inne 0. lub 1.) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech FS (trzy/ FS o stopniu 2., pozostałe 0. lub 1.)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym FS (jeden FS o stopniu 3.) i jeden lub dwa FS o stopniu 2./dwa FS o stopniu 3./pięć FS o stopniu 2. (pozostałe 0. lub 1.)
4.0	Chory chodzący samodzielnie oraz samoobsługujący się powyżej 12 godz. dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden FS o stopniu 4. (pozostałe 0. lub 1.). Zdolność do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie, aktywny przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden FS o stopniu 4. (pozostałe 0. lub 1.). Zdolność do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku
5.0	Zdolność do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle jeden FS o stopniu 5., pozostałe 0. lub 1. albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5.5	Zdolność do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z odpoczynkiem lub bez niego, zwykle punktacja jest kombinacją co najmniej dwóch FS o stopniu 3.
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch FS o stopniu 3.)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów, nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godz. dziennie (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym FS o stopniu 4., bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5.)

Stopień	Charakterystyka chorego
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 jest kombinacją z więcej niż jednym FS o stopniu 4.). Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj efektywnie używa kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
8.0	Przebywający głównie w łóżku, wożony w wózku inwalidzkim, w znacznym stopniu efektywnie używa kończyn górnych do samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4. w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, posiadający zdolność porozumiewania się i samodzielnego jedzenia (zwykle punktacja jest kombinacją najczęściej stopni 4. w kilku układach)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się ani samodzielnie jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4.)
10.0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Źródło: opracowanie na podstawie Kurtzke 1983 [34]

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych: narządu wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czuciowego, jelita grubego i pęcherza moczowego, funkcji psychicznych. Szczegółowy opis skali znajduje się poniżej.

Tabela 3.
Skale funkcjonalności układów czynnościowych (FS)

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja narządu wzroku d/D [m] (d/D [stopa])*	
0.	Prawidłowa
1.	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)
3.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24(20/99)
4.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4. z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6.	Stopień 5. z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja pnia mózgu	
0.	Prawidłowa
1.	Minimalne objawy
2.	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3.	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4.	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5.	Niezdolność do połykania i mówienia
Funkcja układu piramidowego	
0.	Prawidłowa
1.	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	Minimalne upośledzenie czynności
3.	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4.	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5.	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6.	Tetraplegia
Funkcja mózdzku	
0.	Prawidłowa
1.	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	Łagodna ataksja
3.	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4.	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5.	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
Funkcje układu czuciowego	
0.	Prawidłowa
1.	Obniżenie czucia wibracji tylko na jednej kończynie lub dwóch kończynach
2.	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub łożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej kończynie lub dwóch kończynach

Stopień	Skala funkcjonalna
3.	Umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej kończynie lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4.	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej kończynie lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5.	Istotna utrata czucia na jednej kończynie lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6.	Istotna utrata czucia poniżej głowy
Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego	
0.	Prawidłowa
1.	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2.	Umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3.	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4.	Potrzeba stałego cewnikowania
5.	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
Funkcje psychiczne	
0.	Prawidłowe
1.	Zmiany nastroju
2.	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3.	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4.	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5.	Demencja

*d/D, d oznacza odległość w metrach, z jakiej chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa jest w stanie przeczytać w odległości D; wartość w nawiasie oznacza tę samą odległość mierzoną w stopach, np. 6/9 (20/30) oznacza, że chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku w odległości 6 metrów (20 stóp), który osoba zdrowa odczyta w odległości 9 metrów (30 stóp)

Źródło: opracowanie na podstawie Kurtzke 1983 [34]

Dodatkowo w ocenie stanu klinicznego chorego stosuje się:

- ⊗ skalę oceny niewydolności ruchowej (ang. *The EDMUS² Grading Scale*);
- ⊗ ocenę funkcji poznawczych;
- ⊗ ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazie MRI;
- ⊗ skalę oceny jakości życia i funkcji poznawczych chorych na MS (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [39].

3.4.2. Rokowanie i czynniki rokownicze

Uważa się, iż najlepsze rokowanie jest u osób, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, trudniejszego przebiegu choroby spodziewać się należy u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki [41].

Za istotny uznaje się również rodzaj pierwszych objawów, przy czym objawy czuciowe korelowane są z reguły z łagodniejszym przebiegiem choroby. Niepomyślne rokowanie dotyczy osób chorujących na postępującą postać MS [35]. Za czynniki pogarszające rokowanie przyjmuje się również płeć męską chorego oraz zachorowanie po 40 r.ż. [64].

Zgodnie z danymi MSIF stwardnienie rozсіяne nie wpływa w istotnym stopniu na długość życia obciążonego nim organizmu [59]. Szacuje się, że 10 lat od rozpoznania MS przeżywa 90- 95% chorych, 20 lat – 70-75%, 30 lat – 50-65%, a 40 lat – około 35-55% chorych [50].

Czynniki determinujące rokowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Czynniki rokownicze w przebiegu MS

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni
Wiek zachorowania	wczesny (poniżej 25 lat)	późny (powyżej 40 lat)
Pierwsze objawy	czuciowe	ruchowe
Przebieg kliniczny	rzutowy	przewlekłe postępujący
Częstość rzutów przez pierwsze 2 lata choroby	mała	duża

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Losy 2010* [36] i *Szczeklik 2012* [65]

² ang. *European Database for Multiple Sclerosis* – Europejska Baza Danych dla Stwardnienia Rozсіяnego

W 10-30% przypadków choroba ma przebieg łagodny, na który wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby [65]. Szacuje się iż mniej więcej połowa chorych z postacią rzutowo-remisyjną w ciągu 12 lat z 3. stopnia EDSS przechodzi w 6. stopień i potrzebuje asekuracji przy poruszaniu się [50].

Znaczny odsetek chorych z MS nie doznaje poważniejszych objawów choroby w ciągu życia, a jedynie objawów takich jak: zmęczenie, problemy z koordynacją ruchów: utykanie, problemy z pęcherzem. Jednakże, co najmniej 15% osób z MS zmuszonych jest, w wyniku uszkodzeń spowodowanych przez chorobę, korzystać z wózka inwalidzkiego. Przyjmuje się, iż MS nie ma wpływu na długość życia, która prawie się nie różni od średniej długości życia w całej populacji [64].

3.4.1. Monitorowanie postępu choroby

Głównym celem leczenia MS jest zapobieganie niesprawności oraz poprawa jakości życia chorego.

Należy pamiętać, że leczenie MS może spowodować jedynie częściową poprawę, ponadto niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego też w czasie trwania leczenia należy monitorować chorego klinicznie i laboratoryjnie. W celu oceny postępu choroby i skuteczności leczenia wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 roku zalecają przeprowadzenie oceny aktywności MS na podstawie:

- ⊕ rocznego wskaźnika rzutów (ARR, ang. *annualized relapse rate*);
- ⊕ progresji odnotowanej w badaniu MRI (liczba nowych ognisk, ich objętość, rozmieszczenie oraz narastanie/zanik);
- ⊕ postępowanie niesprawności ruchowej [51].

Każdy chory poddany leczeniu powinien być poddany okresowej kontroli, w szczególności z uwzględnieniem badań dodatkowych zalecanych w ramach danego leku. Skalą wykorzystywaną do oceny postępu niesprawności jest skala EDSS [51]. Jednym z istotnych parametrów opisujących postęp choroby i opisywanym w badaniach nad przebiegiem MS jest czas do uzyskania 6 punktów w skali EDSS. Wynik ten uzyskuje chory, u którego konieczne jest jednostronne wspomaganie przy przemieszczaniu się [41]. Szczegółową charakterystykę skali przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

Według PTN badanie MRI powinno być zalecane do wykonania u chorego nie rzadziej niż raz w roku. Międzynarodowy panel ekspertów MAGNIMS w 2011 roku opublikował wytyczne dotyczące monitorowania chorego za pomocą badania MRI. Ogólne rekomendacje przedstawiono w poniższych punktach:

- ⊕ do monitorowania choroby pod względem występowania ostrych oraz aktywnych stanów zapalnych oraz progresji nieaktywnej klinicznie choroby zaleca się badanie MRI mózgu w obrazach T1- lub T2-zależnych;
- ⊕ przeprowadzanie MRI rdzenia kręgowego nie jest zalecane jako dodatkowe badanie do MRI mózgu w ramach rutynowych badań monitorujących przebieg choroby – zalecane wyłącznie w uzasadnionych przypadkach;
- ⊕ ocena objętości mózgu – może stanowić istotny czynnik predykcyjny w ocenie długoterminowej niesprawności i może być stosowana jako punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych. Jednakże jego ograniczeniem jest możliwy wpływ czynników zakłócających oraz występowania pseudoatrofii u chorego;
- ⊕ zmiana objętości mózgu – nie jest rekomendowanym markerem oceny progresji choroby [71].

Wytyczne z 2011 roku odniosły się również do monitorowania skuteczności leczenia za pomocą MRI:

- ⊕ badanie MRI wykonane przed rozpoczęciem leczenia nie jest czynnikiem prognostycznym dla odpowiedzi na leczenie. Natomiast jako czynnik predykcyjny można uznać wynik badania wykonanego w czasie pierwszych miesięcy terapii lekami I rzutu;
- ⊕ badanie MRI w obrazie T2-zależnym oraz T1-zależnym z kontrastem powinno być wykonane 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i porównane z referencyjnym obrazowaniem wykonanym po stwierdzeniu skuteczności leczenia;
- ⊕ czas wykonania badania referencyjnego powinien być dostosowany w zależności od rodzaju terapii, powinno się rozważyć wykonanie obrazowania w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [71];
- ⊕ wykonanie badania MRI metodą sekwencji obrazu T2-zależnego, modyfikacji obrazu T2-zależnego – metoda tłumienia sygnału z płynu mózgowo-rdzeniowego w sekwencji inwersji i powrotu MR (FLAIR, ang. *fluid-attenuated inversion recovery*) oraz metodą obrazowania dyfuzyjnego jest zalecane u chorych z ryzykiem

wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, tj. postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Chorzy otrzymujący natalizumab (NAT), z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju PML, badanie MRI powinni mieć wykonywane co 3-4 miesiące;

- ⊕ badania kontrolne MRI powinny być powtarzane regularnie nie rzadziej niż co roku oraz co 3-4 miesiące w przypadkach chorych wymagających bardziej zaawansowanej terapii [71].

Ocena jakości życia chorych z MS

Przewlekły charakter choroby, objawiający się w postępujących zmianach demielinizacyjnych w tkance mózgowej wpływa na pogorszenie jakości życia chorych. Jak wspomniano wcześniej jako najważniejsze czynniki wpływające na ocenę jakości życia przez chorego wymienia się zmęczenie, niesprawność ruchową oraz objawy depresyjne, którym przypisuje się największe znaczenie w obniżeniu jakości życia [2, 30, 38].

Do oceny jakości życia stosuje się różnorodne kwestionariusze, zarówno uniwersalne, jak i specyficzne dla MS. Wśród zwalidowanych kwestionariuszy specyficznych dla MS, narodowe towarzystwo stwardnienia rozсіяnego w Stanach Zjednoczonych (NMSS, ang. *National Multiple Sclerosis Society*) wymienia m.in.: Zmodyfikowaną Skalę Wpływu Zmęczenia (MFIS, ang. *Modified Fatigue Impact Scale*), a wśród skal uniwersalnych, np.: (SF-36 ang. *The Short Form-36*), Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D (EQ-5D), skala oceny wpływu zaburzeń widzenia (IVIS ang. *Impact of Visual Impairment Scale*), skala kontroli czynności pęcherza (BLCS, ang. *Bladder Control Scale*) oraz skala satysfakcji seksualnej (SSS, ang. *Sexual Satisfaction Scale*) [2, 60].

Jednym z ważniejszych aspektów choroby jest przewlekłe zmęczenie chorego. Do jego oceny służy kwestionariusz MFIS, który składa się z 21 pozycji i służy ocenie wpływu zmęczenia na jakość życia. Ocena dotyczy obszaru: fizycznego, poznawczego oraz psychospołecznego. Każda z pozycji jest punktowana od 0 do 4. Maksymalny wynik wynosi 84 punkty. Wyższy wynik świadczy o większym wpływie zmęczenia na jakość życia chorego [61].

W populacji MS, zastosowanie mają również kwestionariusze złożone z kilku skal, odnoszących się do oceny różnych objawów. Jednym z tych kwestionariuszy jest kwestionariusz MSQLI (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*). Składa się on z 10

osobnych kwestionariuszy wypełnianych przez chorego, w tym wymienione wcześniej: SF-36, MFIS, SSS, BLCS, IVIS, a także skale odnoszące się do oceny bólu, czynności przewodu pokarmowego, upośledzenia funkcji poznawczych, oceny zdrowia psychicznego oraz funkcjonowania społecznego. Wyższa wartość punktów uzyskanych na podstawie tego złożonego kwestionariusza, oznacza gorszą jakość życia [45, 63].

Jednym z najbardziej popularnych kwestionariuszy do złożonej oceny jakości życia jest zwalidowany kwestionariusz oceniający jakość życia chorych na stwardnienie rozсіяne (MSQoL-54, ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life MSQOL-54 Instrument*). Bazuje on na kwestionariuszu SF-36, do którego dodano 18 pytań specyficznych dla MS. Kwestionariusz składa się z 52 pozycji w 12 podskalach i 2 dodatkowych pytań oceniających sprawność fizyczną, wpływ ograniczenia fizycznego oraz psychicznego, ból, samopoczucie emocjonalne, energię, postrzeganie zdrowia, funkcjonowanie społeczne i poznawcze, ogólną jakość życia i funkcji seksualnych oraz dolegliwości zdrowotne. Sumaryczny wynik obejmuje ocenę jakości zdrowia fizycznego oraz psychicznego. Pojedyncze pytania dotyczą satysfakcji z funkcji seksualnych oraz zmian stanu zdrowia [45, 63].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ roczna częstość rzutów choroby (ARR);
- ⊗ progresja choroby (określona za pomocą zmian w skali EDSS);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI;
- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariusza MSQoL-54);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacunkowo na świecie na MS choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie, a ok. 38-40 tys. w Polsce (1 osoba chora na ok. 1 000 obywateli) [60].

MS jest najczęściej spotykaną chorobą centralnego układu nerwowego występującą u młodych dorosłych. Występowanie tej choroby wzrasta w krajach oddalonych od równika i największa zachorowalność jest odnotowywana u ludzi rasy białej żyjących w klimacie

umiarkowanym. MS jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, ale coraz częściej także u osób poniżej 18. roku życia oraz u dzieci. Ponadto, kobiety chorują częściej niż mężczyźni – na 10 osób z MS 6 stanowią kobiety [60].

U 58% osób choroba ma postać rzutowo-remisyjną, u 27% – wtórnie postępującą, u 9% – pierwotnie postępującą, a u 6% – postępująco-nawracającą [50].

W porównaniu z Polską w innych krajach europejskich dostępność leczenia jest na dużo wyższym poziomie. W większości krajów Unii Europejskiej leczenie ma zapewnione ok. 30% chorych, a w USA około 45%. Polska plasuje się wśród krajów europejskich, na przedostatnim miejscu pod względem dostępności do terapii [60].

W poniższej tabeli podano dane odnoszące się do liczby chorych z MS, w tym liczbę chorych leczonych w Polsce w 2011 roku, zamieszczone na stronie internetowej PTSR [64].

Tabela 5.
Leczenie MS w Polsce w 2011 r.

Liczba mieszkańców w Polsce	Liczba osób z MS	Liczba osób leczonych	Procent leczonych
38 860 000	38 050	3 236	8,50%

Źródło: opracowanie własne na podstawie informacji ze strony internetowej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego [64]

Wskaźniki zachorowalności w Polsce wahają się od 2,4 do 4,3 w zależności od miejscowości. Rocznie w Polsce odnotowuje się więc od 1 300 do 2 100 nowych chorych na MS [50].

Populację, w której fingolimod jest obecnie stosowany określono także na podstawie danych refundacyjnych NFZ przedstawionych w tabeli poniżej:

Tabela 6.
Liczba zrefundowanych opakowań leku Gilenya® narastająco od początku roku w latach 2013-2016

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	List.	Grud.
2013	0	0	0	7	24	342	691	1076	1523	1981	2444	2992
2014	163	339	538	807	1012	1090	1218	1801	1882	2279	2831	3397
2015	109	426	831	1286	1713	2167	2608	3004	3411	4005	4409	5265
2016	418	820	1339	1800	2348	3053	3664	4363	4924	5587	6303	7000

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ [61]

W odpowiedzi na pismo o udostępnienie informacji publicznej, NFZ przekazał wykonawcy analizy dane dotyczące dokładnej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.46. w latach 2013-2016. Zgodnie z danymi z przekazanymi przez NFZ w 2016 roku technologię wnioskowaną stosowało 634 pacjentów (dane przekazane przez NFZ przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 7.
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.46.

Rok	Program lekowy B.46.	
	Fingolimod	Natalizumab
2013	219	92
2014	367	201
2015	521	276
2016	634	357

Do wyznaczenia populacji przyjęto następujące założenia:

- ⊕ lek wydawany jest pacjentowi raz na 3 miesiące;
- ⊕ opakowanie leku zawiera liczbę tabletek wystarczającą na 28 dni terapii;
- ⊕ zapotrzebowanie na lek wyznaczono na podstawie rzeczywistej liczby dni w kolejnych miesiącach 2013-2016 roku.

Oszacowania liczby chorych, stosujących lek Gilenya[®] w poszczególnych miesiącach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Liczba chorych stosujących lek Gilenya[®] w poszczególnych miesiącach w latach 2013-2016

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	List.	Grud.
2013	0	0	0	2	7	104	208	320	359	394	418	449
2014	359	272	168	199	208	169	126	240	241	324	315	462
2015	374	305	260	364	397	408	404	393	379	427	430	566
2016	512	513	414	425	470	523	569	613	570	588	593	634

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że lek Gilenya[®] był stosowany:

- ⊕ w roku 2013 przez 449 pacjentów pod koniec roku,
- ⊕ w roku 2014 przez 359 na początku i 462 pacjentów pod koniec roku,

- ⊗ w roku 2015 przez 374 na początku i 566 pacjentów pod koniec roku,
- ⊗ w 2016 roku przez 512 na początku roku i 634 pacjentów pod koniec roku.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Jak wynika z danych epidemiologicznych, chorzy na MS stanowią znaczną część populacji Polski (około 40 tys. osób). Z uwagi na przewlekły i postępujący charakter choroby, prowadzący do niesprawności chorego, koszty związane z MS są bardzo duże. Kosztami obciążone jest państwo poprzez finansowanie odpowiednich terapii, jak i chory i jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych / utratą pracy [28].

Ponadto, oprócz aspektów związanych z kosztem samego leczenia czy niesprawności, stwierdza się ogromne koszty społeczne zachorowania na MS. U większości chorych obserwuje się stany depresyjne lub rozpoznaje depresję, utratę pracy, rezygnację z posiadania potomstwa, a także zwiększone skłonności do skrajnych zachowań, tj. sięganie po używki i próby samobójcze. Wszystkie powyższe aspekty wymagają specjalistycznej opieki psychologicznej. Ogromną rolę może mieć zapewnienie chorym bezterminowego leczenia, co zwiększy ich komfort psychiczny [28].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną. Terapia sprowadza się więc do próby wpłynięcia na przebieg choroby oraz łagodzenia jej skutków. Wiele leków jest nadal w fazie badań klinicznych, a ich skuteczność nie jest w pełni udowodniona. Problem stanowi również ograniczona dostępność do znacznej części leków powodowana ich wysokim kosztem. W farmakoterapii MS stosowane są obecnie następujące grupy leków:

Leki immunomodulujące – mają za zadanie zmienić naturalny przebieg choroby (leki modyfikujące przebieg choroby – DMT, ang. *disease modifying therapy*), opóźnić jej rozwój poprzez zmniejszenie liczby rzutów choroby i ich nasilenia. Wczesne podanie leku daje szansę na zahamowanie procesu chorobowego i zmniejsza ryzyko niesprawności. Obecnie większość leków z tej grupy jest w fazie badań dotyczących ich skuteczności oraz długofalowego działania.

Leki immunosupresyjne – ich skuteczność nie jest w pełni udowodniona (mało prób klinicznych, znaczna cytotoksyczność, w większości stanowią tzw. terapię ratunkową przy

znacznym pogorszeniu stanu zdrowia chorego), mają działanie "tłumiące" układ odpornościowy.

Leki objawowe – w zależności od objawów, które pojawiają się u konkretnych chorych. Te leki przepisuje zwykle lekarz prowadzący lub lekarze specjaliści, aby złagodzić pojawiające się objawy. Leczenie objawów oprócz farmakoterapii obejmuje również rehabilitację, fizjoterapię oraz psychoterapię.

Leki stosowane podczas rzutu choroby (najczęściej glikokortykosteroidy, GKS) – ich zadaniem jest również immunosupresja tj. "tłumienie" działania układu odpornościowego w celu powstrzymania procesów zapalnych. To leczenie dotyczy głównie chorych z postacią rzutowo-remisyjną MS. Warunkiem wdrożenia leczenia jest rozpoznanie rzutu (czyli pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów neurologicznych, które pogarszają stan chorego) [64].

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu RRMS przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne oraz polskie rekomendacje finansowe. Scharakteryzowano także praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programów lekowych: *Leczenie stwardnienia rozsianego* (załącznik B.29 do Obwieszczenia MZ) oraz *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego* (załącznik B.46 do Obwieszczenia MZ) a także na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

3.6.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RRMS. Uwzględniono informacje o chorych po niepowodzeniu leczenia lekami pierwszej linii refundowanymi w Polsce (SOT RRMS, ang. *suboptimal therapy group RRMS*), a także informacje o chorych z szybko rozwijającą się postacią RRMS, czyli RES RRMS (bez względu na linię leczenia). Opisano również standardy postępowania w przypadku zaostrzeń/rzutów choroby oraz leczenie objawowe.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany

przez polską organizację opisującą aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
NHS	2014 [83]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
CADTH	2013 [76]	Leczenie farmakologiczne RRMS
AIAQS/FEM/CEMCat	2012 [74]	Postępowanie w MS
CEMCat	2011 [77]	Leczenie MS
EFNS	2011 [78]	Leczenie ostrych rzutów MS
ABN	2009 [73]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
EMSP	2008 [79]	Leczenie immunomodulujące w MS
NMSS	2007 [87]	Leczenie MS
NICE	2003 [86]	Leczenie MS
AAN	2002 [72]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby

Wytyczne polskie

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
PTN	2016 [91]	Leczenie MS

³ **NHS**, *National Health Service England* (Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia); **CADTH**, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych); **AIAQS/FEM/CEMCat**, *Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut/ Fundació Esclerosi Múltiple/ Centre d'esclerosi multiple de Catalunya* (Grupa robocza Agencji informacji i oceny jakości zdrowia w Katalonii/ fundacja na rzecz chorych na stwardnienie rozсіяne/ katalońskie centrum leczenia stwardnienia rozсіяnego); **CEMCat**, *Centre d'esclerosi multiple de Catalunya* (katalońskie centrum leczenia stwardnienia rozсіяnego); **EFNS**, *European Federation of Neurological Societies* (Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych); **ABN**, *Association of British Neurologists* (Brytyjskie Towarzystwo Neurologów); **EMSP**, *European Multiple Sclerosis Platform* (Europejska Platforma Stwardnienia Rozсіяnego); **NMSS**, *National Multiple Sclerosis Society* (narodowe towarzystwo stwardnienia rozсіяnego w Stanach Zjednoczonych); **NICE**, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii); **AAN**, *American Academy of Neurology* (Amerykańska Akademia Neurologiczna)

⁴ **PTN** – Polskie Towarzystwo Neurologiczne

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

SOT RRMS

Terapia chorych na RRMS w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami pierwszoliniowymi (takimi jak interferon beta czy octan glatirameru) sprowadza się do zastosowania fingolimodu lub natalizumabu (wg większości wytycznych). Warty uwagi jest fakt, że żadna z organizacji nie rekomenduje ograniczenia czasowego dla stosowania tych terapii. Wspomina się także o możliwości zastosowania mitoksantronu (MIT), fumaranu dimetylu (FD) oraz autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Terapie te mogą mieć jednak marginalne znaczenie, ponieważ wskazywane są przez nieliczne organizacje. Ponadto, w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardi toksycznego mitoksantronu, jego stosowanie jest ograniczone.

RES RRMS

W przypadku chorych RES RRMS, polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków uznanych za leki II linii, tj. fingolimod i natalizumab, jako terapia pierwszego wyboru. Tak jak w przypadku populacji SOT RRMS, nie wskazuje się na konieczność ograniczania czasu leczenia, jeśli jest ono skuteczne. Mitoksantron wskazywany jest do stosowania w przypadku nieskuteczności leków I linii, jednakże jak wspomniano powyżej niesie on ze sobą ryzyko zależnego od dawki działania kardi toksycznego. W ramach dalszych linii leczenia, przy utrzymującym się braku odpowiedzi, można rozważyć u chorych podanie cyklofosfamidu lub ASCT.

Leczenie zaostrzeń/rzutów

Jako standard postępowania w łagodzeniu lub skracaniu czasu trwania zaostrzeń/rzutów wskazywane są przede wszystkim GKS. Równolegle lub po zastosowaniu tego leczenia rekomendowane jest rozpoczęcie rehabilitacji, a w wyjątkowo ciężkich przypadkach zalecane jest zastosowaniu plazmaferezy. Przez pojedyncze organizacje wskazywana jest także możliwość zastosowania immunoglobulin lub kortykotropiny (ACTH, ang. *adrenocorticotropic hormone*).

Leczenie objawowe

Poza terapią modyfikującą przebieg choroby oraz lekami stosowanymi w przypadku zaostrzeń, chorzy wymagają także leczenia objawów choroby, manifestujących się ogólnoustrojowo, a związanych przede wszystkim z zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi, zaburzeniami układu nerwowego czy zaburzeniami psychicznymi, ale także innymi.

Ponieważ objawy kliniczne obejmują w największym stopniu zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (spastyczność, zaburzenia chodzenia), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia układu moczowo-płciowego, najczęściej rekomendowanymi terapiami są: amantadyna, baklofen, diazepam, gabapentyna, karbamazepina, oksybutynina, toksyna botulinowa typu A, tolterodyna oraz tyzanidyna. Wytyczne wskazują także na duże znaczenie rehabilitacji już od momentu rozpoznania MS.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na SOT RRMS oraz RES RRMS, leczenie zaostrzeń/rzutów choroby oraz leczenie objawowe MS

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Terapia po niepowodzeniu leczenia lekami pierwszej linii refundowanymi w Polsce (SOT RRMS)			
PTN 2016	Fingolimod	Fingolimod podawany doustnie w dawce 0,5 mg/dobę jest rekomendowany w leczeniu chorych na RRMS w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej.	b/d
NHS 2014		Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których wykazano nieskuteczność terapii interferonem (IFN) beta lub octanem glatirameru (GA, ang. <i>glatiramer acetate</i>).	b/d
CADTH 2013		Fingolimod (obok fumaranu dimetylu lub natalizumabu) jest zalecany jako kolejna linia leczenia u chorych na RRMS, u których wykazano nieskuteczność lub przeciwwskazania do stosowania GA lub IFN beta-1b. Wybór interwencji powinien zależeć od oceny kosztów oraz od indywidualnej oceny bezpieczeństwa terapii. W większości badań klinicznych nie rozróżnia się linii leczenia i włącza się zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Zalecenie oparto na założeniu, iż relatywna skuteczność terapii nie zmienia się w zależności od linii leczenia.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		W przypadku chorych z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie IFN beta lub GA, zaleca się terapię FIN w celu redukcji częstości rzutów oraz opóźnienia progresji niesprawności.	Siła rekomendacja
CEMCat 2011		Fingolimod (obok natalizumabu) jest rozważany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia chorych na RRMS. FIN, NAT oraz MIT uznaje się za leki skuteczne w tej grupie chorych w redukcji progresji niesprawności, w redukcji częstości rzutów oraz redukcji liczby zmian w mózgu w obrazie MRI. Jednak ze względu na różnice w stosunku ryzyka do korzyści stosowania tych leków aktualnie jedynie FIN i NAT rozważane są jako opcje terapeutyczne.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Natalizumab	Natalizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie jest rekomendowany w leczeniu chorych na RRMS w przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej. Odstawienie leku wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu aktywności choroby. Ryzyko ponownego, ciężkiego rzutu występuje już miesiąc po przerwaniu leczenia i jest największe w 3. miesiącu, zmniejszając się z upływem czasu. Z tego powodu zalecane jest włączenie leczenia, np. FIN, już miesiąc po przerwaniu podawania natalizumabu.	b/d
CADTH 2013		Natalizumab (obok fumaranu dimetylu lub fingolimodu) jest zalecany jako kolejna linia leczenia u chorych na RRMS, u których wykazano nieskuteczność lub przeciwwskazania do stosowania GA lub IFN beta-1b. Wybór interwencji powinien zależeć od oceny kosztów oraz od indywidualnej oceny bezpieczeństwa terapii. W większości badań klinicznych nie rozróżnia się linii leczenia i włącza się zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Zalecenie oparto na założeniu, iż relatywna skuteczność terapii nie zmienia się w zależności od linii leczenia.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		W przypadku chorych z aktywną postacią RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie IFN beta lub GA, zaleca się terapię NAT w celu redukcji częstości rzutów oraz opóźnienia progresji niesprawności.	Silna rekomendacja
CEMCat 2011		Natalizumab (obok fingolimodu) jest rozważany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia chorych na RRMS. FIN, NAT oraz MIT uznaje się za leki skuteczne w tej grupie chorych w redukcji progresji niesprawności, w redukcji częstości rzutów oraz redukcji liczby zmian w mózgu w obrazie MRI. Jednak ze względu na różnice w stosunku ryzyka do korzyści stosowania tych leków aktualnie jedynie FIN i NAT rozważane są jako opcje terapeutyczne.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
EMSP 2008		<p>NAT zgodnie ze wskazaniami powinien być podawany w ośrodkach leczenia MS. W specyficznych sytuacjach, dostęp do NAT powinien być również możliwy poza tymi ośrodkami, jeśli jest dostępne leczenie reakcji alergicznych lub anafilaktycznych oraz jeśli jest możliwe wykonanie diagnostyki na podstawie obrazów MRI. Z uwagi na występujące ryzyko, charakterystyczne dla tej terapii, należy mieć dostęp do dokumentacji chorego.</p> <p>NAT należy podawać w monoterapii zgodnie z zalecanym dawkowaniem u chorych z prawidłową odpornością oraz w przypadku niepowodzenia terapii rekombinowanym IFN beta lub GA. Zgodnie z aktualną opinią ekspertów klinicznych zaleca się aby okres wolny od podawania DMT wynosił co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką NAT.</p> <p>U chorych na RRMS nieodpowiadających na leki immunosupresyjne można zamienić leczenie na NAT po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka oraz po co najmniej 3-miesięcznym okresie bez leków zawierających azatioprynę oraz po znacznie dłuższym okresie (do 6 miesięcy) bez podawania MIT (opinia eksperta).</p> <p>W przypadku podejrzenia PML u chorego, należy przerwać podawanie NAT oraz wykonać odpowiednie badania.</p>	b/d
NMSS 2007		Natalizumab jest rekomendowany przez FDA w leczeniu chorych na MS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na inne leki stosowane w MS.	b/d
PTN 2016	Mitoksantron	<p>W leczeniu chorych na RRMS można stosować MIT, podawany dożylnie w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m².</p> <p>Podawanie MIT powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m² wymaga szczególnej uwagi i monitorowania w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardiotoksycznego.</p>	b/d
NMSS 2007		Terapia MIT może zostać rozważona u niektórych chorych na RRMS, u których występuje pogorszenie objawów choroby.	n/d
CADTH 2013	Fumaran dimetylu	<p>Fumaran dimetylu (obok fingolimodu lub natalizumabu) jest zalecany jako kolejna linia leczenia u chorych na RRMS, u których wykazano nieskuteczność lub przeciwwskazania do stosowania GA lub IFN beta-1b. Wybór interwencji powinien zależeć od oceny kosztów oraz od indywidualnej oceny bezpieczeństwa terapii.</p> <p>W większości badań klinicznych nie rozróżnia się linii leczenia i włącza się zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Zalecenie oparto na założeniu, iż relatywna skuteczność terapii nie zmieni się w zależności od linii leczenia.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	ASCT	U chorych na RRMS opornych na odpowiednio dobraną terapię, u których stwierdza się rzuty choroby, wzrost niesprawności oraz aktywności zapalnej w obrazie MRI, zalecane jest rozważenie przeprowadzenia ASCT.	Słaba rekomendacja
Terapia chorych na RES RRMS			
PTN 2016	Fingolimod	Fingolimod zaleca się jako lek I wyboru u chorych z agresywną postacią MS (RES RRMS).	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		W leczeniu chorych na RES RRMS zalecane jest stosowanie fingolimodu.	Silna rekomendacja
CEMCat 2011		W leczeniu chorych na RES RRMS wskazany jest fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg.	b/d
PTN 2016	Natalizumab	Natalizumab zaleca się jako lek I wyboru u chorych z agresywną postacią MS (RES RRMS). Odstawienie NAT wiąże się z dużym ryzykiem nawrotu aktywności choroby. Ryzyko ponownego, ciężkiego rzutu występuje już po miesiącu od zaprzestania leczenia i jest największe w 3. miesiącu, zmniejszając się z upływem czasu. Z tego powodu rekomendowane jest włączenie leczenia, np. fingolimodem, już miesiąc po zaprzestaniu podawania natalizumabu.	b/d
NHS 2014		<p>Natalizumab jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, spełniających wszystkie wymienione poniżej kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> * wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku; * wystąpienie 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI (z wyjątkiem, gdy porównawczy wynik badania MRI nie jest dostępny lub też gdy ocena wzmocnienia zmian po podaniu gadolinu jest niewiarygodna z uwagi na stosowanie przez chorego steroidów w czasie badania MRI); * brak uprzedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby lub stosowanie interferonu (IFN) beta przy jednoczesnym niespełnieniu kryteriów wykluczenia. <p>Leczenie natalizumabem należy przerwać w przypadku braku zmniejszenia częstotliwości lub ciężkości rzutów w porównaniu z okresem przed podaniem natalizumabu, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, ciąży, karmienia piersią lub podejmowania próby poczęcia dziecka, rozwoju choroby wtórnie postępującej powodującej upośledzenie zdolności do chodzenia przez powyżej 6 miesięcy. Chory powinien poznać kryteria przerwania leczenia.</p>	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		W leczeniu chorych na RES RRMS zalecane jest stosowanie natalizumabu.	Silna rekomendacja

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
ABN 2009		U chorych na postać RES RRMS, definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI, lekarze neurologicy powinni rozważyć zastosowanie natalizumabu lub mitoksantronu*.	b/d
EMSP 2008		Zastosowanie natalizumabu jako I linii leczenia chorych na RRMS, potwierdzoną wystąpieniem co najmniej dwóch ciężkich rzutów choroby w ciągu jednego roku, należy rozważyć wyłącznie w ścisłym porozumieniu z ośrodkiem leczenia stwardnienia rozsianego.	b/d
PTN 2016		Mitoksantron może być zastosowany w leczeniu chorych na RES RRMS (podawany dożylnie w dawce 12 mg/m ² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m ²). Wskazanie obejmuje chorych, u których leki pierwszej linii okazały się nieskuteczne. Podawanie MIT powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m ² wymaga szczególnej uwagi i monitorowania w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardiotoksycznego.	b/d
ABN 2009	Mitoksantron	U chorych na postać RES RRMS, definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI, lekarze neurologicy powinni rozważyć zastosowanie natalizumabu lub mitoksantronu *.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		W przypadku braku odpowiedzi na leczenie oraz utrzymującego się ciężkiego zapalenia, wskazane jest podawanie chorym mitoksantronu.	Silna rekomendacja
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Cyklofosfamid/ASCT	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie mitoksantronem oraz utrzymującego się ciężkiego zapalenia, należy rozważyć podanie chorym cyklofosfamidu, a w dalszej kolejności terapię ASCT.	Słaba rekomendacja

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Leczenie zaostrzeń/rzutów			
PTN 2016	GKS	<p>W leczeniu rzutu choroby podstawowe zastosowanie mają GKS, które powodują szybsze ustępowanie objawów neurologicznych.</p> <p>Metylprednizolon zaleca się podawać chorym na MS w przypadku rzutu choroby – w jednej porannej dawce wynoszącej 500-1 000 mg przez 3-5 dni, we wlewie dożylnym trwającym 30-60 minut.</p> <p>W przypadku braku poprawy, można rozważyć przedłużenie leczenia do 10 dni, a jeśli objawy nadal nie ustępują – po przerwie trwającej 2 tygodnie lek ten można podawać w dawce 2 000 mg/dobę przez 5 dni.</p> <p>W przypadku łagodniejszych rzutów choroby, metylprednizolon można podawać doustnie.</p> <p>Prednizon zaleca się u chorych z łagodniejszym rzutem MS w dawce 60 mg/dobę p.o. przez 10 dni, a następnie stopniowo zmniejszając dawkę o 10 mg co 3 dni.</p>	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		<p>Metylprednizolon podawany przez 3-5 kolejnych dni jest zalecany w celu redukcji czasu trwania zaostrzeń objawów niesprawności u chorych na MS.</p>	Silna rekomendacja
		Skuteczność metylprednizolonu podawanego w postaci wysokich dawek dożylnych lub ich ekwiwalentu w postaci doustnej można uznać za zbliżoną.	Słaba rekomendacja
EFNS 2011		Leczenie dożylnym lub doustnym metylprednizolonem w dawce co najmniej 500 mg/dobę podawanym przez 5 dni powinno być rozważone w przypadku wystąpienia rzutu choroby.	A
		Zastosowanie dożylnego metylprednizolonu (1 000 mg/dobę przez 3 dni) należy rozważyć jako leczenie alternatywne.	GPP
EMSP 2008		GKS w wysokich dawkach są jedyną rekomendowaną formą terapeutyczną u chorych na MS, u których wystąpił rzut choroby.	b/d
NICE 2003		Wszystkim chorym, u których wystąpił ostry rzut choroby (w tym zapalenie nerwu wzrokowego) należy zaoferować terapię GKS w wysokich dawkach . Leczenie należy rozpocząć natychmiast po stwierdzeniu rzutu. Metylprednizolon zaleca się podawać dożylnie w dawkach 500-1 000 mg/dobę lub doustnie w dawkach 500-2 000 mg/dobę, przez okres 3-5 dni.	A
AAN 2002		Leczenie GKS daje krótkoterminowe korzyści w szybkości uzyskania poprawy w funkcjonowaniu chorego z ostrym atakiem MS. Dlatego też uznaje się za właściwe rozważenie podawania GKS w tej grupie chorych.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Rehabilitacja	Równoległe z prowadzoną terapią GKS oraz bezpośrednio po jej zakończeniu uzasadnione jest podjęcie rehabilitacji dostosowanej do potrzeb i możliwości chorego.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS, u których wystąpił rzut choroby o ciężkim nasileniu niesprawności, którego objawy utrzymują się pomimo rozpoczętego leczenia farmakologicznego, rekomenduje się rozważenie rozpoczęcia odpowiedniej dla chorego interdyscyplinarnej rehabilitacji.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		W przypadku nagłego wzrostu niesprawności lub ograniczenia samodzielności u chorego na MS należy tak szybko jak jest to możliwe zapewnić choremu, odpowiednią opiekę zarówno pod względem odpowiedniego sprzętu medycznego, jak i opieki indywidualnej.	D
		Chorego należy skierować do specjalistycznego ośrodka neurologicznego zajmującego się rehabilitacją. Czas i potrzebę kierowania chorego do ośrodka należy rozpatrywać indywidualnie, w zależności od stosowanej u chorego terapii.	A
PTN 2016	Plazmafereza	W przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po leczeniu za pomocą GKS można rozważyć zastosowanie plazmaferezy (zwykle 5 cykli leczenia).	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS, u których wystąpił rzut choroby o ciężkim nasileniu niesprawności oraz którzy nie odpowiedzieli na cykl leczenia GKS podawanymi dożylnie, zaleca się przeprowadzenie plazmaferezy.	Słaba rekomendacja
EMSP 2008		Jedynie w przypadkach objawów oporności o ciężkim nasileniu po podawaniu powtarzalnych dawek GKS można przeprowadzać u chorych plazmaferezę.	b/d
PTN 2016	Immunoglobuliny	Leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu można rozważyć w przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża).	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	ACTH	W przypadku chorych na MS, u których wystąpił rzut choroby prowadzący do niesprawności, zastosowanie ACTH jest rekomendowane, wyłącznie w przypadkach gdy nie ma możliwości podawania metylprednizolonu.	Słaba rekomendacja
Leczenie objawowe			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: spastyczność			
PTN 2016	Baklofen p.o.	Baklofen podawany doustnie jest zalecany w leczeniu spastyczności u chorych na MS. Początkowo lek podaje się w dawce 10 mg 1-2 razy/dobę, stopniowo zwiększając dawkę zależnie od skuteczności i tolerancji do 50-60 mg/dobę.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Baklofen p.o. jest rekomendowany w leczeniu spastyczności u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Baklofen jest zalecany w leczeniu miejscowych lub ogólnych objawów spastyczności (uogólnionej lub miejscowej) lub skurczów u chorych.	A
PTN 2016		Baklofen w postaci roztworu podawany (dokanałowo za pomocą pompy) jest chorym z uogólnioną zaawansowaną spastycznością – zwykle skutecznie zmniejsza napięcie mięśni.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Baklofen it.	U chorych na MS z objawami spastyczności o ciężkim nasileniu, u których nie stwierdza się odpowiedzi na leczenie preparatami doustnymi, rekomenduje się rozważenie implantacji pompy do dokanałowego podania baklofenu. Przed rozpoczęciem terapii konieczne jest przeprowadzenie testu skuteczności baklofenu podawanego dokanałowo, a w przypadku chorych ze zdolnością chodzenia, test należy wykonać przy użyciu pompy zewnętrznej, co umożliwi wydajne funkcjonowanie chorego.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Chorzy na MS z objawami spastyczności lub skurczami, nieodpowiadający na leczenie podstawowe, powinni być poddani ocenie przez grupę specjalistów, którzy powinni rozważyć u nich dokanałowe podawanie baklofenu.	A
PTN 2016		Diazepam p.o. może być stosowany w leczeniu spastyczności u chorych na MS. Lek podaje się w dawce 5-10 mg/dobę. Ze względu na działania niepożądane przydatność diazepamowi jest znacznie ograniczona.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Diazepam	W przypadku chorych na MS z objawami spastyczności, u których nie stwierdza się klinicznej poprawy pomimo leczenia baklofenem lub tyzamidyną, zaleca się podanie diazepamowi.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Diazepam powinien być podawany wyłącznie w przypadku nieskuteczności lub występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania baklofenu lub gabapentyny.	D
PTN 2016		Toksyna botulinowa i.m. może być stosowana w leczeniu ograniczonej spastyczności, głównie mięśni przywodzicieli, gdy inne leki okażą się nieskuteczne.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Toksyna botulinowa typu A	U chorych na MS z objawami spastyczności ogniskowej, rekomenduje się rozważenie miejscowego podania toksyny botulinowej typu A.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Toksyna botulinowa jest zalecana u chorych z objawami miejscowej hipertonii lub spastyczności, nieodpowiadającymi na terapię innymi lekami.	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Tyzanidyna	Tyzanidyna p.o. jest zalecana w leczeniu spastyczności u chorych na MS. Początkowo lek podaje się w dawce 2 mg 3 razy/dobę, stopniowo ją zwiększając do maksymalnie 24-32 mg/dobę.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS z objawami spastyczności, u których nie stwierdzono klinicznej poprawy lub odnotowano złą tolerancję baklofenu, rekomenduje się dodanie lub zamianę leku na tyzanidynę.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Tyzanidyna powinna być podawana wyłącznie w przypadku nieskuteczności lub występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania baklofenu lub gabapentyny.	A
PTN 2016	Fenol	Fenol podawany dokanałowo, wywołujący porażenie wiotkie na 3-12 miesięcy, może być zalecany u chorych z zaawansowanymi objawami spastyczności jedynie jeżeli zaburzenia czynności zwieraczy i zaburzenia czucia występowały już wcześniej i są utrwalone.	b/d
NICE 2003		U chorych na MS z objawami spastyczności nieodpowiadającymi na leczenie należy rozważyć iniekcje fenolu w punkty motoryczne lub dokanałowo.	D
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Gabapentyna	Gabapentyna rekomendowana jest w leczeniu spastyczności u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Gabapentyna jest zalecana w leczeniu miejscowych lub uogólnionych objawów spastyczności lub skurczów u chorych.	A
PTN 2016	Kannabinoidy	Kannabinoidy są zalecane tylko w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii. W Polsce dostępny jest preparat w postaci aerozolu, lek ten działa ośrodkowo i wpływa głównie na objawy subiektywne, a nie bezpośrednio na napięcie mięśni szkieletowych.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS z objawami spastyczności, u których nie stwierdza się klinicznej poprawy pomimo stosowanego leczenia, zaleca się terapię kannabinoidami. W przypadku utrzymującego się braku poprawy objawów powinno rozważyć się przerwanie terapii.	Silna rekomendacja
PTN 2016	Klonazepam	Klonazepam p.o. może być stosowany w leczeniu spastyczności u chorych na MS. Lek podaje się w dawce 2-6 mg/dobę. Ze względu na działania niepożądane przydatność tego leku jest znacznie ograniczona.	b/d
NICE 2003		Klonazepam powinien być podawany wyłącznie w przypadku nieskuteczności lub występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania baklofenu lub gabapentyny.	D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
NICE 2003	Dantrolen	Dantrolen powinien być podawany wyłącznie w przypadku nieskuteczności lub występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania baklofenu lub gabapentyny.	D
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Fizjoterapia	Fizjoterapia (bierne lub aktywne ćwiczenia lub rozciąganie mięśni objętych spastycznością) zarówno prowadzona samodzielnie jak i z równoległym leczeniem farmakologicznym, może zwiększyć skuteczność postępowania w celu redukcji objawów spastyczności u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
PTN 2016	Zabiegi inwazyjne	W leczeniu zaawansowanej spastyczności można rozważyć u chorego przecięcie korzeni przednich rdzenia kręgowego lub fenolową/alkoholową blokadę nerwów obwodowych.	b/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: zaburzenia chodzenia			
PTN 2016	Fizjoterapia	Fizjoterapia może przynieść poprawę u chorych z osłabieniem mięśni.	b/d
NICE 2003		Fizjoterapia jest zalecana w celu poprawy umiejętności chodzenia u chorych na MS chodzących lub zdolnych do chodzenia.	A
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Dalfamprydyna	Dalfamprydyna rekomendowana jest w leczeniu chorych na MS z objawami zaburzenia chodzenia. W przypadku braku poprawy objawów w krótkim okresie czasu podawania leku, powinno rozważyć się przerwanie terapii.	Silna rekomendacja
PTN 2016	Famprydyna	Famprydyna p.o. podawana doustnie w dawce 10 mg co 12 godzin może być stosowana u chorych na MS z objawami osłabienia mięśni przyczyniając się do zwiększenia szybkości chodu.	b/d
NICE 2003	Toksyna botulinowa	Leczenie przykurczów stawów należy prowadzić poprzez rozciąganie w połączeniu z miejscowymi iniekcjami toksyny botulinowej.	D
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: drżenie i ataksja			
PTN 2016	Fizjoterapia	W celu poprawy postawy ciała i koordynacji ruchowej u chorego na MS zaleca się prowadzenie fizjoterapii.	b/d
Zaburzenia układu nerwowego: ból neuropatyczny			
PTN 2016	Gabapentyna	Gabapentyna w dawce 1 200-1 800 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Gabapentyna rekomendowana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na MS.	Słaba rekomendacja

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
NICE 2003		Gabapentynę zaleca się podawać u chorych z bólem neuropatycznym oraz w przypadku różnych nadwrażliwości bólowych.	A
PTN 2016	Karbamazepina	Karbamazepina w dawce 400-1 200 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Karbamazepina rekomendowana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Karbamazepinę zaleca się podawać u chorych z bólem neuropatycznym oraz w przypadku różnych nadwrażliwości bólowych.	A
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Amitryptylina	Amitryptylina rekomendowana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Amitryptylinę zaleca się podawać u chorych z bólem neuropatycznym oraz w przypadku różnych nadwrażliwości bólowych.	A
PTN 2016	Baklofen	Baklofen zmniejszający napięcie mięśni jest zalecany w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS w dawce 10-20 mg/dobę.	b/d
PTN 2016	Imipramina	Imipramina w dawce 25-100 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Pregabalina	Pregabalina rekomendowana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
Zaburzenia układu nerwowego: ostre zapalenie nerwu wzrokowego			
EFNS 2011	Metylprednizolon	Leczenie metylprednizolonem podawanym dożylnie (w dawce 1 000 mg/dobę przez 3 dni, ze stopniowym zmniejszaniem dawki), może być rozważone u chorych z ostrym zapaleniem nerwu wzrokowego.	B
Zaburzenia oka			
NICE 2003	Gabapentyna	U chorych z oczopląsem prowadzącym do pogorszenia ostrości widzenia lub innymi objawami zaburzeń widzenia powinno się zaoferować krótkotrwałą terapię doustną gabapentyną, prowadzoną przez wyspecjalizowanych lekarzy.	D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Zaburzenia psychiczne: zaburzenia funkcji poznawczych			
PTN 2016	Rehabilitacja funkcji poznawczych	W leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na MS wskazane jest postępowanie nefarmakologiczne – trening neuropsychologiczny.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS z zaburzeniami funkcji poznawczych rekomendowane jest rozważenie rozpoczęcia rehabilitacji funkcji poznawczych nakierowanej na redukcję tych zaburzeń.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		W przypadku stwierdzenia zaburzeń poznawczych u chorych należy rozpocząć odpowiednie wsparcie terapeutyczne.	D
Zaburzenia psychiczne: zaburzenia emocjonalne			
PTN 2016	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są zalecane u chorych na MS z zaburzeniami nastroju, w tym z zaburzeniami depresyjnymi.	b/d
NICE 2003		Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są zalecane u chorych na MS z problemami emocjonalnymi.	B
PTN 2016	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są zalecane u chorych na MS z zaburzeniami nastroju, w tym z zaburzeniami depresyjnymi. W leczeniu zaburzeń depresyjnych stosuje się paroksetynę (20-50 mg raz/dobę), setralinę (50-200 mg raz/dobę) lub fluwoksaminę (początkowo w dawce 50 mg raz/dobę, dawka standardowa to 100-200 mg/dobę).	b/d
NICE 2003		Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są zalecane u chorych na MS z problemami emocjonalnymi.	D
PTN 2016	Inhibitory monoaminooksydazy typu A	Inhibitory monoaminooksydazy (moklobemid 300-500 mg/dobę) są zalecane u chorych na MS z zaburzeniami nastroju, w tym z zaburzeniami depresyjnymi.	b/d
NICE 2003	Leki przeciwdepresyjne/benzodiazepiny	Leczenie niepokoju powinno być prowadzone z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych lub benzodiazepin.	D
Zaburzenia układu moczowo-płciowego: zaburzenia pęcherza moczowego			
PTN 2016	Oksybutynina	Oksybutynina w dawce 5 mg, 3-4 razy/dobę jest rekomendowana w leczeniu trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Oksybutynina jest rekomendowana w leczeniu nietrzymania moczu u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Oksybutynina powinna być stosowana w pierwszej kolejności w przypadku chorych z objawami nagłego parcia na pęcherz oraz nietrzymania moczu.	A
PTN 2016	Tolterodyna	Tolterodyna w dawce 2 mg, 2 razy/dobę jest rekomendowana w leczeniu trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Leczenie tolterodyną jest zalecane do rozważenia u chorych na MS z objawami nietrzymania moczu.	b/d
NICE 2003		Tolterodyna powinna być stosowana w pierwszej kolejności w przypadku chorych z objawami nagłego parcia na pęcherz oraz nietrzymania moczu.	D
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Desmopresyna	Desmopresyna jest rekomendowana w leczeniu zaburzeń oddawania moczu oraz epizodów moczenia nocnego u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Desmopresyna podawana w dawkach 100-400 µg doustnie lub 10-40 µg donosowo zalecana jest u chorych, u których występują epizody moczenia nocnego. Desmopresynę (w dawkach jak wyżej) można również stosować u chorych w celu kontroli częstości oddawania moczu w ciągu dnia (np. w podróży) lub u których inne metody leczenia nie były skuteczne. Desmopresyny nie należy podawać częściej niż 1 raz na 24 godziny.	A
PTN 2016	Toksyna botulinowa podawana dopęcherzowo	Toksyna botulinowa jest rekomendowana w leczeniu trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza (powoduje zniesienie czynności skurczowej mięśnia wypieracza na 6-9 miesięcy).	b/d
NICE 2003		Podawanie toksyny botulinowej dopęcherzowo powinno być przeprowadzone wyłącznie przez przeszkolonych lekarzy w ramach badań klinicznych.	D
PTN 2016	Daryfenacyna	Daryfenacyna w dawce 7,5-15 mg/dobę jest rekomendowana w leczeniu trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza.	b/d
PTN 2016	Baklofen	Baklofen w dawce 30-75 mg/dobę zaleca się w przypadku nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego.	b/d
PTN 2016	Diazepam	Diazepam 2-5 mg 3 razy/dobę zaleca się w przypadku nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Leki sympatykomimetyczne	Zaleca się podawanie leków sympatykomimetycznych (efedryna w dawce 25 mg 3 razy/dobę i imipramina w dawce 25 mg 3 razy/dobę) w przypadku wystąpienia powikłań podczas stosowania leków cholinolitycznych tj. oksybutynina, tolterydyna, solifenacyna, daryfenacyna czy toksyna botulinowa.	b/d
PTN 2016	Leki cholinomimetyczne	Leki cholinomimetyczne zaleca się w przypadku zatrzymania moczu spowodowanego zaburzeniem czynności mięśnia wypieracza pęcherza. Distygmina – 5-10 mg raz/dobę, w leczeniu podtrzymującym 5-10 mg co 2-3 dni. Neostygmina – 15 mg 3 razy/dobę (poza zarejestrowanymi wskazaniami). Ambenonium – 5-30 mg 3-4 razy/dobę (poza zarejestrowanymi wskazaniami).	b/d
PTN 2016	Leki alfa-adrenolityczne	Leki alfa-adrenolityczne zaleca się w przypadku upośledzenia czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza. Terazosyna – 1-10 mg/dobę, Doksazosyna – 1-8 mg/dobę, Tamsulosyna – 0,4 mg/dobę.	b/d
PTN 2016	Tolperyzon	Tolperyzon zaleca się w przypadku nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego. Stosuje się dawkę 50 mg 3 razy/dobę, potem 100-150 mg do 5 razy/dobę.	b/d
PTN 2016	Solifenacyna	Solifenacyna w dawce 5-10 mg/dobę jest rekomendowana w leczeniu trudności z utrzymaniem moczu spowodowanych nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Rehabilitacja	U chorych na MS z zaburzeniami pęcherza rekomenduje się rozważenie rozpoczęcia rehabilitacji dna miednicy.	b/d
NICE 2003		Jeżeli pomimo rozpoczętego leczenia objawy nietrzymania moczu pojawiają się co najmniej raz w tygodniu, należy rozważyć u chorego ćwiczenia na dno miednicy. Jeżeli pomimo rozpoczętego leczenia objawy nietrzymania moczu pojawiają się co najmniej raz w tygodniu, należy rozważyć u chorego ćwiczenia na dno miednicy poprzedzone stymulacją elektryczną mięśni dna miednicy.	A B
PTN 2016	Cewnikowanie	Jeżeli leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne i dochodzi do zalegania moczu, to u kobiet wskazane jest samodzielne cewnikowanie kilka razy dziennie, a u mężczyzn – wprowadzenie cewnika do pęcherza na stałe.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Rekomendowane jest rozważenie możliwości rozpoczęcia okresowego cewnikowania u chorych na MS z zaburzeniami pęcherza, ze zwiększającą się objętością zalegającego w pęcherzu moczu. Chorzy ze wskazaniem do rozpoczęcia okresowego cewnikowania powinni otrzymać odpowiednie przeszkolenie.	b/d
NICE 2003		W przypadku utrzymujących się objawów nietrzymania moczu, należy zaoferować choremu cewnikowanie (mężczyźni) lub wkładki (kobiety).	D
Zaburzenia układu moczowo-płciowego: zaburzenia funkcji seksualnych			
PTN 2016	Wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5	W leczeniu zaburzeń wzrodu zaleca się wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildafenił, tadalafil lub wardenafil).	b/d
NICE 2003		Sildenafil w dawce 25-100 mg jest zalecany do stosowania u mężczyzn chorych na MS z zaburzeniami erekcji oraz brakiem przeciwwskazań do stosowania tego leku.	A
NICE 2003	Alprostadył	Alprostadył może być stosowany u chorych, u których sildenafil jest nieskuteczny oraz po ocenie innych czynników mogących wpływać na zaburzenia erekcji u chorego (tj. depresja, lęk, choroba naczyniowa, cukrzyca oraz leki wpływające na obniżenie zdolności erekcji).	D
PTN 2016	Apomorfina	Alternatywą do wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy 5 może być podawana podjęzykowo apomorfina.	b/d
PTN 2016	Johimbina	Alternatywą do wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy 5 może być podawana podjęzykowo johimbina.	b/d
NICE 2003	Papaweryna wstrzykiwana do ciał jamistych	Papaweryna wstrzykiwana do ciał jamistych może być zastosowana u chorych, u których sildenafil jest nieskuteczny oraz po ocenie innych czynników mogących wpływać na zaburzenia erekcji u chorego (tj. depresja, lęk, choroba naczyniowa, cukrzyca oraz leki wpływające na obniżenie zdolności erekcji).	D
Zaburzenia układu pokarmowego			
PTN 2016	Postępowanie przeciwzaparciove	W przypadku zaparcí można stosować u chorych leki zmiękcżające stolec lub osmotycznie czynne .	b/d
NICE 2003		U chorych na MS z objawami zaparcí, należy oprócz zaleceń dietetycznych odnośnie przyjmowania płynów oraz odpowiedniej diety, rozważyć podawanie doustnych środków przeczyszczających .	D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
		W przypadku nieskuteczności doustnych środków przeczyszczających (ból podczas wypróżniania, problemy z wypróżnianiem się, wypróżnienia mniej niż 2 w tygodniu) powinno się rozważyć zastosowanie u chorego lewatyw lub czopków doodbytniczych .	D
Zespół przewlekłego zmęczenia			
PTN 2016	Amantadyna	Amantadynę należy rozważyć w leczeniu zespołu przewlekłego zmęczenia u chorych na MS po wykluczeniu depresji i chorób ogólnoustrojowych.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		Amantadyna jest rekomendowana w leczeniu objawów zmęczenia u chorych na MS.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Amantadyna w dawce 200 mg/dobę może prowadzić do niewielkiej klinicznej poprawy w leczeniu zmęczenia u chorych na MS.	A
PTN 2016	Modafinil	Modafinil należy rozważyć w leczeniu zespołu przewlekłego zmęczenia u chorych na MS po wykluczeniu depresji i chorób ogólnoustrojowych.	b/d
PTN 2016	Psychoterapia	U chorych na MS z zespołem przewlekłego zmęczenia zalecana jest psychoterapia jednocześnie z leczeniem farmakologicznym jeśli jest ono konieczne.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012	Rehabilitacja oszczędzająca energię	U chorych na MS z objawami przewlekłego zmęczenia rekomenduje się rozważenie rozpoczęcia rehabilitacji pozwalającej oszczędzać energię.	Słaba rekomendacja
Zaburzenia wpływające na pogorszenie jakości życia zależnej od stanu zdrowia			
PTN 2016	Rehabilitacja interdyscyplinarna	Zinstytucjonalizowaną terapię ruchową należy rozpoczynać wkrótce po rozpoznaniu MS lub w przypadku prawdopodobnego podejrzenia takiego rozpoznania. Regularne konsultacje z fizjoterapeutą powinny być częścią opieki nad chorym. Chorzy z deficytami ruchowymi powinni korzystać z różnych form fizjoterapii zinstytucjonalizowanej (oddziały dzienne, ambulatoria, stacjonarne oddziały rehabilitacji, turnusy rehabilitacyjne), co najmniej raz w roku przez kilka tygodni.	b/d
AIAQS/FEM/CEMCat 2012		U chorych na MS rekomenduje się prowadzenie interdyscyplinarnej rehabilitacji dostosowanej odpowiednio do zaawansowania choroby, w celu poprawy jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz zwiększenia aktywności w życiu codziennym chorego.	Słaba rekomendacja
NICE 2003		Jeżeli u chorego pomimo stosowanego leczenia, ograniczenia związane z niesprawnością utrzymują się, należy skierować go do specjalisty w celu oceny niesprawności spowodowanej zaburzeniami neurologicznymi.	D

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
		Wsparcie chorego powinno uwzględniać program rehabilitacji.	A

Siła dowodu / poziom rekomendacji:

AIAQS/FEM/CEMCat 2012:

Silna rekomendacja – Postępowanie rekomendowane

Słaba rekomendacja – Postępowanie proponowane

CEMCat 2011:

A – dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych I klasy (prospektywne, randomizowane, kontrolowane, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji)

EFNS 2011:

A – skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy I (prospektywne, randomizowane, kontrolowane, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub co najmniej dwóch zgodnych, przekonujących badań Klasy II (prospektywne, kohortowe, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji lub badanie randomizowane o jakości niższej niż w Klasie I)

B – prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy II lub co najmniej trzech zgodnych badań Klasy III (wszystkie inne badania kontrolowane (także badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz badania, w których chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę), w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku nie jest zależna od terapii chorego)

GPP (ang. *Good Practice Point*) – Określenie stosowane w przypadku niewystarczających dowodów naukowych do sformułowania rekomendacji

NICE 2003:

A – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I (dowody z metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań; dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania)

B – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II (dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji; dowody z co najmniej jednego quasi eksperymentalnego badania) lub dowodów ekstrapolowanych z rekomendacji kategorii I

D – bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV (dowody z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów) lub dowodów ekstrapolowanych z rekomendacji kategorii I, II lub III (dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i kliniczno-kontrolne)

AAN 2002:

A – skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy I (prospektywne, randomizowane, kontrolowane, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub co najmniej dwóch zgodnych, przekonujących badań Klasy II (prospektywne, kohortowe, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji lub badanie randomizowane o jakości niższej niż w Klasie I)

3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁵ i opinii wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 14 dokumentów.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Fingolimod	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [99]
		2012 [98]
Natalizumab	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [89]
		2016 [95]
Fingolimod / Natalizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [92]
		2010 [93]
Fingolimod / Natalizumab	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [88]
Fumaran dimetylu	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [104]
Octan glatirameru	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [101]
		2012 [96]
Interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [102]
Interferon beta-1b	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [103]
Pegylowany interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [97]
BSC ⁶ (opieka paliatywna i hospicyjna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [94]
BSC (toksyna botulinowa typu A)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [100]

Fingolimod otrzymał pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące finansowania w populacji chorych na RRMS, zarówno w podgrupie SOT RRMS (2012 r.) [98] jak i RES RRMS (2015 r.) [99]. Ostatecznie FIN finansowany jest w ramach *Programu lekowego B.46* we wskazaniu SOT RRMS, z ograniczeniem stosowania maksymalnie do 5 lat [44].

Finansowanie natalizumabu zostało zarekomendowane przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku [92] dla obu subpopulacji RRMS (SOT oraz RES). Ponieważ ostatecznie pozytywna decyzja refundacyjna dla NAT dotyczyła chorych z populacji SOT RRMS z wyłączeniem chorych

⁵ W tym również stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

⁶ ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

JCV⁷⁺ (chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z chorymi bez przeciwciał anti-JCV) oraz z ograniczeniem do stosowania NAT do 5 lat (w ramach ww. Programu lekowego), w 2015 roku do MZ złożono kolejny wniosek. Wniosek ten dotyczył wydłużenia czasu leczenia NAT powyżej 5 lat oraz rozszerzenia wskazania refundacyjnego o chorych JCV+. Prezes Agencji w 2016 roku wydał pozytywną rekomendację dla finansowania NAT w tych populacjach [95], pomimo iż zaproponowany instrument podziału ryzyka uznano za niewystarczający. Do tej pory jednak skutki tej rekomendacji nie są obserwowane w sposobie refundacji NAT.

Ponadto, fingolimod oraz natalizumab w 2013 roku otrzymały pozytywną opinię Rady Przejrzystości w sprawie finansowania w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach wymienionego powyżej Programu lekowego.

Wśród innych leków do stosowania u chorych na RRMS, Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla fumaranu dimetylu oraz pozytywne rekomendacje dla octanu glatirameru (GA), IFN beta-1a (w tym także dla postaci pegylowanej) i IFN beta-1b. Wszystkie te leki (także FD) dostępne są obecnie w ramach *Programu lekowego B.29*.

Prezes Agencji wydał rekomendacje także dla terapii stosowanych w ramach BSC (tj. opieka paliatywna i hospicyjna oraz toksyna botulinowa typu A). Obydwie rekomendacje są pozytywne.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

⁷ ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
FIN	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (RES RRMS)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla fingolimodu, widzi uzasadnienie dla finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ocena kliniczna wskazuje na porównywalną skuteczność terapii, ale nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Wobec powyższego, a także mając na względzie niepewność oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej.</p> <p>Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego lub po niepowodzeniu leczenia I linii, które są finansowane ze środków publicznych.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS)	<p>Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad IFN beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ściśle monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2012	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS)	<p>Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne</p> <p>Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I linii.</p> <p>Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne tak że nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NAT	Rekomendacja Prezesa 2016	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS: wydłużenie terapii NAT powyżej 5 lat oraz chorzy JCV+)	<p>Natalizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i ma stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, chociaż brak jest danych klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie NAT z aktywnymi komparatorami, w szczególności z FIN.</p> <p>NAT jest obecnie finansowany w Polsce, ale czas leczenia w programie jest ograniczony do 60 miesięcy oraz do stosowania jedynie u chorych z brakiem przeciwciał anti-JCV. Powyższe warunki refundacyjne, narzucone administracyjnie, nie odzwierciedlają istoty prowadzenia leczenia w grupie chorych na MS i ograniczają dostęp chorym, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii. Ekspertki wskazują, że powinna istnieć możliwość kontynuacji terapii u chorych, dla których leczenie NAT jest skuteczne.</p> <p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający, gdyż nie zapewnia efektywności kosztowej we wszystkich wariantach oszacowań, na co zwróciła uwagę również Rada Przejrzystości.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Z uwagi na potwierdzoną skuteczność kliniczną NAT jest lekiem powszechnie stosowanym w świecie w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest to lek innowacyjny, będący pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z RRMS. Wysoka skuteczność NAT wiąże się z jego specyficznym działaniem: ogranicza przenikanie limfocytów przez śródbłonek, co powoduje, że aktywne limfocyty nie przechodzą do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Wyniki opublikowanych doniesień naukowych wskazują, że terapia natalizumabem prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. W sposób istotny poprawia to jakość życia chorych oraz ma wpływ na zmniejszenie się liczby hospitalizacji. Wprowadzenie terapii natalizumabem pozwoli na utrzymanie sprawności ruchowej chorych oraz przeciwdziałanie postępowi choroby.</p> <p>Profil bezpieczeństwa dla terapii natalizumabem jest akceptowalny. Przed podjęciem leczenia, korzyść i ryzyko podawania natalizumabu są indywidualnie rozważane przez lekarza specjalistę i chorego.</p> <p>Z uwagi na wysokie koszty terapii natalizumabem, Prezes Agencji przychylił się do opinii Rady Przejrzystości i uważa, że powinien zostać ustalony instrument podziału ryzyka, który pozwoli zapewnić kosztowo efektywny sposób finansowania wnioskowanego leczenia.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2010	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (w populacji SOT RRMS uwzględniająca jedynie wcześniejszą terapię IFN beta)	<p>Pozytywna rekomendacja wydana pomimo negatywnego Stanowiska Rady Konsultacyjnej.</p> <p>Rekomendowany jako świadczenie gwarantowane w ramach <i>Terapeutycznego programu zdrowotnego</i> pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej wynoszącej około 3 x PKB / QALY per capita.</p> <p>Wykazano przewagę względem placebo i interferonu beta w zakresie skuteczności klinicznej oraz równocześnie zwraca się uwagę na trudności w ocenie bezpieczeństwa (brak badań uprawniających do wnioskowania na temat bezpieczeństwa w horyzoncie czasowym powyżej 2 lat).</p>
FIN / NAT	Opinia Rady Przejrzystości 2013	Pozytywna	Chorzy RRMS po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w ChPL, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p>Leczenie RRMS według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
FD	Rekomendacja Prezesa 2014	Negatywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tecfidera®, którego substancją czynną stanowi fumaran dimetylu we wskazaniu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.</p> <p>Oceniana technologia lekowa została zarejestrowana przez EMA w procedurze centralnej 30 stycznia 2014 r. Obecnie, na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w RRMS, można wnioskować jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej, które ze względu na ograniczenia metodyczne mogą być obciążone pewnym stopniem niepewności. Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem, w których jednoznacznie potwierdzono by skuteczność FD.</p> <p>Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę na wysoki koszt terapii FD w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Ponadto, w chwili obecnej lek nie jest formalnie rekomendowany w standardach postępowania towarzystw naukowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p>Lek nie jest też systemowo refundowany w żadnym z krajów europejskich o PKB zbliżonym do Polski.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
GA	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p> <p>Lek Copaxone® jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego. Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niesprawności chorych. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.</p> <p>Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami, w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia u dzieci także nie powinien być ograniczony.</p> <p>Z tego powodu, w opinii ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.</p> <p>Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu. Prezes Agencji sugeruje rozszerzenie obowiązującego programu poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego z 18 do 12 lat.</p> <p>Zdaniem Prezesa Agencji, wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, a przy mniejszych kosztach.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, pomimo braku badań z randomizacją dotyczących grupy wiekowej 12-18-latków, istniejące dowody niższej jakości uzasadniają stosowanie octanu glatirameru we wnioskowanym wskazaniu w tej grupie wiekowej.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
IFN beta-1a	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebiif® (IFN beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44 µg/0,5 ml, 4 wkłady, kod EAN: 5909990728497, oraz Rebiif® (IFN beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44 µg/0,5 ml, 12 ampułko-strzykawek, kod EAN: 5909990874934, we wskazaniu: leczenie chorych z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go chorym bezpłatnie, w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne.</p> <p>Wydłużenie okresu leczenia chorego w ramach znowelizowanego programu lekowego z zastosowaniem wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym wzrostem wydatków za strony płatnika publicznego. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii. W celu uzyskania takiej efektywności z chwilą wydłużenia czasu podawania leku dla świadczeniodawców.</p> <p>Wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego, polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60. miesiąc, nie może się wiązać z zaostrzeniem kryteriów włączenia chorych do programu.</p> <p>Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia w każdym z indywidualnych przypadków klinicznych, zgodnie z kryteriami przyjętymi w tym zakresie.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
IFN beta-1b	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność wprowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy IFN beta-1b w terapii RRMS.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego bez ograniczeń długości trwania terapii. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS, zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego.</p> <p>Także polskie i zagraniczne rekomendacje kliniczne podkreślają, że leczenie IFN beta-1b powinno być kontynuowane tak długo, jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.</p> <p>Prezes popiera wniosek Rady Przejrzystości w zakresie konieczności przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową terapii.</p>
PegIFN beta-1a	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przedstawionego porównania pośredniego stwierdza, że peginterferon beta-1a jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi interferonami i octanem glatirameru, gdyż dla większości punktów końcowych nie wykazano pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Technologia wydaje się być także kosztowo efektywna i jednocześnie podnosząca komfort terapii dla chorych z uwagi na formę podania leku. Dlatego też pomimo istnienia pewnych ograniczeń przedstawionych analiz, jak brak uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka stosowanych dla komparatorów ocenianej technologii, lek może stanowić alternatywę terapeutyczną jednak z uwagi na brak różnic istotnych statystycznie dla większości punktów końcowych, koszt terapii nie powinien przewyższać kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów IFN beta-1a.</p> <p>Wskazać należy, że miesięczny koszt terapii peginterferonem jest wyższy od kosztu interferonem, zatem każde zastępowanie miesięcznej terapii interferonem miesięczną terapią peginterferonem (przy proponowanych warunkach cenowych) będzie wiązać się ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika (od 1365 zł do 3670,46 zł w zależności od kosztu i zastępowanego opakowania leku).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
BSC	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna	MS	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że zakwalifikowanie świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej we wskazaniu stwardnienie rozsiane poprzez włączenie rozpoznania stwardnienie rozsiane (kod ICD-10: G35) do wykazu nieuleczalnych, postępujących, ograniczających życie chorób nowotworowych i nienowotworowych, w których są udzielane świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej” jako świadczeń gwarantowanych w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej jest <i>de facto</i> ukonstytuowaniem aktualnej praktyki klinicznej w ocenianej populacji. Stan chorych ze stwardnieniem rozsianym w końcowej fazie choroby nie różni się zasadniczo od stanów występujących u chorych z innymi wskazaniami już objętych opieką w tym zakresie. W związku z występowaniem wielu dolegliwości wynikających z choroby, chorym z MS już w chwili obecnej może być udzielana opieka paliatywna i hospicyjna w kategorii innej jednostki chorobowej. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że najczęściej pacjenci ci mogą być objęci opieką paliatywną i hospicyjną w wyniku następstw zapalnych chorób ośrodkowego układu nerwowego (ICD-1-G09), układowych zaników pierwotnych zajmujących ośrodkowy układ nerwowy (ICD-10-G10-G13), które są wspólne dla MS i innych chorób OUN. Również owrzodzenie odleżynowe (ICD-10 L89), które dotyczy głównie chorych w zaawansowanym stadium choroby, kwalifikuje do otrzymania świadczeń paliatywnych i hospicyjnych, gdyż u chorych z MS w stadium zaawansowanym w wyniku ograniczenia ruchomości również może dojść do tego rodzaju następstw choroby.</p> <p>Jednocześnie wskazuje się, że czynnikiem decydującym o włączeniu chorego do tego rodzaju opieki powinien być jego stan. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej zasadne jest, aby do opieki paliatywnej i hospicyjnej kwalifikowano chorego, gdy wynik w skali Karnofsky'ego będzie poniżej 40 lub wynik w skali EDSS będzie wynosił minimum 8. Jednocześnie Konsultant Krajowy stwierdza, że ww. skale nie powinny dotyczyć uzasadnionych przypadków konieczności leczenia bólu u chorych sprawniejszych, ale takich, którzy nie mogą dotrzeć do Poradni Leczenia Bólu.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	MS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox[®] (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek (900 kD), 1 fiolka, kod EAN: 5909990674817 we wskazaniu: nietrzymanie moczu u chorych dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”.</p> <p>Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów leczenia wnioskowanym produktem do uzyskania poziomu efektywności kosztowej przy największej częstotliwości stosowania (co 6 miesięcy) i dawce przewidzianej w programie lekowym, np. przez odpowiednie skorygowanie instrumentu dzielenia ryzyka. Skuteczność toksyny botulinowej w zaburzeniach oddawania moczu związana z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego nie budzi wątpliwości. Opublikowane badania wysokiej i umiarkowanej jakości, wskazują, że podawanie toksyny przyczynia się do istotnej poprawy klinicznej, w tym zmniejszenia liczby epizodów nietrzymania moczu, zmniejszenia liczby mikcji oraz poprawy parametrów urodynamicznych.</p> <p>Międzynarodowe i krajowe wytyczne kliniczne wskazują iniekcje z toksyny botulinowej, jako standardowe leczenie drugiego rzutu w nadreaktywności mięśnia wypieracza w przypadku nieskuteczności leków z grupy cholinolityków (EAU 2013, NICE 2012) lub w przypadku ich nietolerancji i działań ubocznych.</p> <p>Stosowanie toksyny botulinowej przy założeniu konieczności ponownej iniekcji leku po 6 miesiącach od pierwszego podania, po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, nie jest efektywne kosztowo.</p> <p>Biorąc powyższe dane pod uwagę, finansowanie wnioskowanej technologii może być prowadzone po obniżeniu kosztów leczenia do uzyskania efektywności kosztowej.</p>

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.6.3.1. Program lekowy B.46

Obecnie w Polsce leczenie chorych na RRMS o wysokiej aktywności odbywa się na podstawie Programu lekowego: Leczenie *stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)* – Załącznik B.46. W ramach tego programu finansowany jest fingolimod oraz natalizumab.

Do leczenia fingolimodem lub natalizumabem w ramach programu lekowego kwalifikowani są dorośli chorzy na RRMS, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a, octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

- ⊕ liczba i ciężkość rzutów:
 - ⊕ 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub
 - ⊕ 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
- ⊕ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - ⊕ więcej niż jedna nowa zmiana po wzmocnieniu gadolinem (Gd) (+);
 - ⊕ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Ponadto, do leczenia natalizumabem kwalifikowani są również chorzy z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS), kiedy są spełnione oba poniższe parametry:

- ⊕ liczba i ciężkość rzutów:
 - ⊕ co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);
- ⊕ zmiany w badaniu MRI:
 - ⊕ więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);
 - ⊕ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Dodatkowym kryterium dla NAT jest brak stwierdzonej obecności przeciwciał anty-JCV u chorych w momencie kwalifikacji do Programu lekowego. Ograniczenie to nie dotyczy stosowania fingolimodu.

Kolejnym ważnym ograniczeniem w Programie lekowym jest łączny czas leczenia chorego lekami modyfikującymi przebieg choroby, który nie może przekroczyć 60 miesięcy.

Pełny opis aktualnego programu lekowego znajduje się w Obwieszczeniu MZ [44].

3.6.3.2. Program lekowy B.29

Ponadto, chorzy z MS leczeni są także w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35) – załącznik B.29*, w którym stosowane są leki:

- ⊕ interferon beta;
- ⊕ fumaran dimetylu;
- ⊕ octan glatirameru;
- ⊕ pegylowany interferon beta-1a.

Program ten uznawany jest za program terapeutyczny chorych w I linii, w ramach którego leczeni są chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria diagnostyczne:

- ⊕ rozpoznanie RRMS;
- ⊕ wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego lub co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- ⊕ uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji, określonego poprzez:
 - ⊕ czas trwania choroby: 0-3 lata – 6 pkt.; 3-6 lat – 4 pkt.; >6 lat – 2 pkt.;
 - ⊕ liczbę rzutów choroby w ostatnim roku: 3 i więcej – 5 pkt.; 1-2 – 4 pkt.; brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) – 3 pkt.;
 - ⊕ stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia): EDSS 0-2 – 6 pkt.; EDSS 2,5-4 – 5 pkt.; EDSS 4,5-5 – 2 pkt.

Jak wynika z powyższego opisu program ten nie wyklucza zastosowania leków u chorych już wcześniej leczonych. Należy jednak mieć na względzie fakt, że interferon beta, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz pegylowany interferon beta-1a uważane są za leki pierwszoliniowe.

Leczenie w *Programie lekowym B.29* nie jest ograniczone czasowo i może trwać tak długo jak utrzymywana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia z programu.

3.6.3.3. Badanie ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁸ p [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. Wybór populacji docelowej

Wnioskowane wskazanie dla fingolimodu (Gilenya[®]) obejmuje dorosłych chorych z rozpoznaniem RRMS:

- ⊕ z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym z wymienionych produktów leczniczych: interferonem beta-1a (w tym pegylowanym), interferonem beta-1b, fumaranem dimetylu lub octanem glatirameru – populacja SOT RRMS (ang. *suboptimal therapy group*);
- ⊕ chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego (RES RRMS), definiowaną jako ≥ 2 rzuty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz ≥ 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [6].

Jak wskazano w rozdziale 3.6.3, fingolimod w leczeniu chorych z populacji SOT RRMS jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego B.46*. Niemniej jednak w obecnym programie lekowym łączny czas leczenia chorego nie może przekroczyć 60 miesięcy.

Zgodnie ze składanym wnioskiem refundacyjnym (dla populacji SOT RRMS), celem analizy jest zniesienie ograniczenia czasowego dla stosowania FIN, dlatego w ramach niniejszej analizy populację docelową dla produktu leczniczego Gilenya[®], stanowią dorośli chorzy na RRMS, skutecznie leczeni fingolimodem w ramach *Programu lekowego B.46*, przez 60 miesięcy, u których wskazane jest kontynuowanie terapii.

Ponadto, populację docelową stanowią również chorzy z populacji RES RRMS, której leczenie fingolimodem nie jest obecnie finansowane.

Przedłużenie czasu leczenia oraz rozszerzenie populacji o chorych z populacji RES RRMS podyktowane jest aktualnymi wytycznymi wydanymi przez międzynarodowe organizacje

zajmujące się chorymi z RRMS. Należy zwrócić uwagę na fakt, że żadna z organizacji wydających międzynarodowe wytyczne kliniczne leczenia tych chorych nie rekomenduje ograniczenia czasowego dla stosowania terapii. Opis wytycznych klinicznych został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 3.6.1.

Wnioskowanym sposobem finansowania fingolimodu we wskazaniach zgodnych z ChPL Gilenya® jest program lekowy: *Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35).*

W projekcie *Programu lekowego* określono również szczególne warunki włączenia do programu lekowego bez konieczności ponownej kwalifikacji. Zgodnie z projektem do programu włączane są (bez konieczności ponownej kwalifikacji) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia oraz pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski. Ponadto wydłużono czas ważności badania rezonansu magnetycznego wykonywanego w okresie kwalifikacji do programu z 30 do 60 dni. Proponowane zapisy mają na celu racjonalizację opieki nad chorymi, gdyż eliminują lub ograniczają konieczność powtarzania badań u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu. Jest to szczególnie istotne w kontekście badań rezonansu magnetycznego, na którego wykonanie większość pacjentów oczekuje niemal pół roku⁹. Ponadto, proponowane zmiany odnoszą się m.in. do potrzeb społecznych jakimi jest macierzyństwo. Stwardnienie rozlane dotyka najczęściej osoby w wieku 20-40 lat i występuje 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, co przypada na okres największej zdolności rozrodczej pacjentek [50]. Pomimo, że MS nie wpływa na płodność pacjentek to postępująca niesprawność i konieczność stosowania leków modyfikujących postęp choroby mogą odwozić chore od zajścia w ciążę¹⁰. Zniesienie konieczności ponownej kwalifikacji pacjentek po ciąży da chorym kobietom większą swobodę w zakresie planowania rodziny. Z kolei zapis dotyczący przeciwwskazań jest ujednoczeniem z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Gilenya® (punkt 4.3 w ChPL).

W rozdziale 3.5 zaprezentowano oszacowanie związane z określeniem potencjalnej liczebności populacji docelowej.

⁹ mediana czasu oczekiwania na badanie MRI wynosiła 175 dni [58]

¹⁰ u kobiet w ciąży zalecane jest przerwanie przyjmowania DMT [54]

4. Interwencja – fingolimod

Produkt leczniczy Gilenya® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 17 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Gilenya® dostępny jest w postaci kapsułek twardych. Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya®

Kod ATC	kod ATC: L 04 AA 27: leki immunosupresyjne
Działanie leku	Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu, który wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych OUN. Fosforan fingolimodu działa jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach i blokuje ich zdolność do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia <i>in vitro</i> wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Gilenya® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci MS o dużej aktywności w następujących grupach chorych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg; ⊗ z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią MS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>Komentarz: Należy zauważyć, że wskazanie przedstawione w ChPL uwzględnia chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT (szeroka grupa leków modyfikujących przebieg choroby). We wniosku refundacyjnym oraz w projekcie programu lekowego doprecyzowano, iż włączani będą chorzy po niepowodzeniu leczenia interferonem beta-1a (w tym pegylowanym), interferonem beta-1b, fumaranem dimetylu lub octanem glatirameru. Dalsze analizy będą obejmowały populację chorych, wskazaną we wniosku.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya® to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya® można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.
Warunki, w jakich oceniana	Dostępny w ramach Programu lekowego: <i>Leczenie stwardnienia rozlanego po</i>

<p>technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p><i>niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego</i>, dla chorych SOT RRMS i RES RRMS bez ograniczenia czasowego.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowo opisane w rozdziale 3.6.1) nie ograniczają czasu stosowania FIN i zalecają stosowanie FIN u chorych w ramach I linii leczenia, a także po niepowodzeniu terapii lekami pierwszoliniowymi. W wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji na temat kojarzenia FIN z innymi lekami na MS.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorych na MS.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi</p>	<p>Każdy chory powinien otrzymać kartę z przypomnieniem najważniejszych informacji dotyczących leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ informację, że u chorego będzie przeprowadzone badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed podaniem pierwszej dawki FIN; ⊗ informację, że będzie konieczne monitorowanie częstości akcji serca chorego przez co najmniej 6 godzin od podania pierwszej dawki leku, z codziennym sprawdzeniem tętna i ciśnienia krwi. Chorzy mogą być poddani ciągłemu monitorowaniu EKG w ciągu pierwszych 6 godzin. Po 6 godzinach będzie konieczne wykonanie badania EKG, a w niektórych przypadkach chory będzie musiał pozostać pod obserwacją do następnego dnia; ⊗ konieczności powiadomienia lekarza w przypadku przerwania leczenia, ponieważ może być konieczne powtórzenie monitorowania jak po podaniu pierwszej dawki, w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia; ⊗ konieczności natychmiastowego zgłaszania objawów (takich jak zawroty głowy, mdłości lub kołatanie serca), wskazujących na małą częstość akcji serca po podaniu pierwszej dawki leku; ⊗ produkt leczniczy Gilenya® nie jest zalecany u chorych z chorobą serca lub u osób przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca. Chorzy powinni informować każdego leczącego ich lekarza, że są leczeni FIN; ⊗ konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia; ⊗ konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi objawów zaburzeń widzenia występujących podczas stosowania leku oraz do dwóch miesięcy po jego odstawieniu; ⊗ informację o teratogennym działaniu FIN (poważne ryzyko dla płodu), w tym konieczności uzyskania negatywnego wyniku testu ciążyowego, konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz 2 miesiące po jego zakończeniu, a także natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każde zajście w ciążę podczas leczenia i 2 miesiące po jego zakończeniu; ⊗ konieczności wykonywania prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz konieczność kontrolowania czynności wątroby w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a później okresowo.
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Gilenya® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p><u>W trakcie terapii produktem leczniczym Gilenya® należy monitorować chorych pod względem ryzyka wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ bradyarytmii – wszyscy chorzy powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z codziennym pomiarem tętna i ciśnienia krwi (badanie EKG). Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. ;

	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażeń – ocena morfologii krwi jest zalecana okresowo w trakcie leczenia po 3 miesiącach, a następnie przynajmniej raz w roku oraz w przypadku wystąpienia objawów zakażenia (efekt zmniejszenia przez FIN liczby limfocytów we krwi); ⊗ PML – podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u chorych uznanych za osoby podlegające zwiększonemu ryzyku PML; ⊗ obrzęku płamki – po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego u chorych. Zaleca się, by chorzy ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania FIN; ⊗ zaburzeń czynności wątroby – w przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN), badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej; ⊗ nadciśnienia krwi – należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas podawania FIN; ⊗ raka podstawnokomórkowego – zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, po upływie co najmniej jednego roku, a potem przynajmniej raz na rok, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. <p>W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji, np. wymagającej interwencji farmakologicznej, chory powinien zostać poddany dodatkowemu monitorowaniu.</p> <p>Zaleca się takie samo monitorowanie chorego jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; ⊗ ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia; ⊗ ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. <p>Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż wymieniony wyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Fingolimod jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: <i>Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.</i></p> <p>W programie tym FIN jest finansowany w populacji SOT RRMS. Chorzy mogą uczestniczyć w programie nie dłużej niż 60 miesięcy.</p> <p>Projekt nowego programu lekowego znajduje się w załączniku (Rozdział 9.1).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Gilenya® [6] oraz *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.* (zwane dalej *Obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2017 r.*) [44]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fingolimodu

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

Rekomendacje zostały szczegółowo opisane w rozdziale powyżej (Rozdział 3.6.2).

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 10 rekomendacji.

Terapia	Organizacja ¹¹	Rok wydania
Fingolimod	HAS	2016, 2011 [80, 81]
	SMC	2015, 2014, 2012 [105, 106, 107]
	IMDH	2014 [82]
	NHS	2013 [84]
	NICE	2012 [85]
	CDATH	2011 [75]
	PBAC	2011 [90]

Zagraniczne organizacje wydały 10 dokumentów, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania FIN w leczeniu chorych na RRMS. Wszystkie rekomendacje były pozytywne, a w żadnej z nich nie odnoszono się do konieczności ograniczania czasowego terapii fingolimodem. Rekomendacje wydane przez NHS z 2013 roku oraz PBAC z 2011 roku odnosiły się do populacji chorych na RRMS o wysokiej aktywności, bez informacji na temat wcześniejszego leczenia. Natomiast dokument wydany przez NICE w 2013 roku oraz IMDH w 2014 roku uwzględniały wyłącznie chorych leczonych uprzednio interferonem beta. Z kolei organizacja CDATH 2011 brała również pod uwagę chorych po niepowodzeniu terapii

¹¹ **HAS**, (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych); **SMC** (ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków); **IMDH** (ang. *Isle of Man Department of Health* – brytyjski departament zdrowia wyspy Man); **PBAC** (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych)

octanem glatirameru. SMC dopiero od 2015 roku rozszerzyło rekomendację do chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT (wcześniej rekomendacja dotyczyła leczenia chorych po niepowodzeniu IFN beta). Organizacja HAS pozytywną rekomendację w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym wydała także w 2015 roku.

Wydanie rekomendacji odnośnie finansowania FIN w populacji RES RRMS w opinii wielu organizacji nie było możliwe z powodu braku dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FIN w tej populacji. Należy jednak podkreślić, że najnowsze rekomendacje (wydane w 2016 r przez HAS oraz w 2014 roku przez SMC) uwzględniają rozszerzenie finansowania FIN do populacji RES RRMS. Ponadto, według opinii ekspertów klinicznych (których opinii zasięgnięto podczas tworzenia rekomendacji przez NICE), zastosowanie FIN przyniosłoby znaczne korzyści szczególnie w tej grupie chorych.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania FIN w RRMS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fingolimodu wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2016, 2011	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniami rejestracyjnym	<p>2011: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie FIN na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz szpitalną listę leków a także do stosowania w innych obiektach użyteczności publicznej. Stosunek korzyści do ryzyka fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych we wskazanych populacjach jest umiarkowany, a ocena długoterminowa wymaga dodatkowych badań. Z powodu szerokiej dostępności leku oraz braku konieczności comiesięcznych wizyt w szpitalu należy się spodziewać korzystnego wpływu FIN na organizację opieki medycznej nad chorymi z MS. Wymagany jest jednak regularny monitoring chorych.</p> <p>2016: Dodatkowe dane kliniczne uwzględnione w ramach ponownej oceny FIN w 2016 roku, nie wpłynęły na zmianę rekomendacji wydanej w 2011 roku. Poddano ocenie dane z trwającego obserwacyjnego badania <i>VIRGILE</i> (FIN vs NAT).</p>
SMC 2015, 2014, 2012	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniami rejestracyjnym	<p>2012: SMC rekomenduje stosowanie FIN u chorych z RRMS po niepowodzeniu leczenia IFN beta. SMC sugeruje uwzględnienie korzyści związanych z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka polegającym na dostępności FIN w ramach PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), który podnosi opłacalność FIN. FIN jest terapią skuteczniejszą niż PLC i IFN, ma jednak złożony profil bezpieczeństwa a długoterminowe dane o bezpieczeństwie nie są dostępne. FIN jest jednak jedynym DMT podawanym doustnie co jest bardzo istotne.</p> <p>2014: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o populację <u>RES RRMS</u>. SMC tak jak poprzednio sugeruje zastosowanie PAS lub ustalenie równoważnej lub niższej ceny leku.</p> <p>2015: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o chorych na <u>RRMS</u> po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT. Propozycja zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka nie ulega zmianie.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
IMDH 2014	Pozytywna	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta.	Fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym (dostępne są dane z 7-letnich badań i trwa dalsze monitorowanie) o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną drogę podania (mniej wizyt w szpitalu, badań radiologicznych i leczenia ratującego). Proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka jest PAS.
NHS 2013	Pozytywna	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności.	NHS rekomenduje stosowanie i finansowanie FIN w ramach opieki specjalistycznej. Konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych.
NICE 2012	Pozytywna	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta.	NICE rekomenduje stosowanie FIN we wskazanej populacji chorych jeśli zostanie zastosowany instrument dzielenia ryzyka PAS. FIN został uznany za wartościową nową terapię a doustna droga podania jest innowacyjna w leczeniu chorych z MS. Według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS, u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2011	Pozytywna	RRMS w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii; ⊗ znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazach T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu; ⊗ 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku. 	CADTH rekomenduje FIN w leczeniu chorych z RRMS w specyficznym określonej populacji. Rada CADTH oceniła, iż FIN w porównaniu z leczeniem interferonem beta-1a wykazuje zbliżoną skuteczność. Rekomendowane jest zaprzestanie leczenia FIN w poniższych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; ⊗ wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS. Fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b, jednakże CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS. CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej. Na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach.
PBAC 2011	Pozytywna	Chorzy na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat.	Fingolimod uznano za skuteczniejszą opcję terapeutyczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. W analizie uzupełniającej przewagę stwierdzono również w porównaniu z IFN beta-1b oraz octanem glatirameru. W porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono jednoznacznie czy natalizumab jest terapią nie gorszą od fingolimodu, założono jednak, że skuteczność jest porównywalna.

5. Komparatory

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [53] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [70] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualną praktykę kliniczną dotyczącą leczenia chorych z RRMS określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji finansowych, a także na podstawie analizy sposobu refundacji terapii stosowanych w Polsce w RRMS (m.in. *Programu lekowego B.46*). Uwzględniono także wyniki badania ankietowego przeprowadzonego pośród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych w populacji docelowej w Polsce.

SOT RRMS

Wytyczne kliniczne wskazują, iż standardem postępowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami pierwszoliniowymi (*Program lekowy B.29*) jest zastosowanie fingolimodu lub natalizumabu. Obydwie terapie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) – B.46*. Chorzy mają możliwość uczestnictwa w programie przez maksymalnie 60 miesięcy, pod warunkiem, że leczenie jest skuteczne.

Celem składania wniosku refundacyjnego dla populacji SOT RRMS jest zniesienie ograniczenia czasowego, które zostało narzucone administracyjnie i nie odzwierciedla istoty prowadzenia leczenia w grupie chorych na RRMS oraz nie ma uzasadnienia klinicznego.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Należy jednak zaznaczyć, że fingolimod finansowany jest w ramach *Programu lekowego B.46* od 1 stycznia 2013 r., co oznacza, iż nie ma obecnie chorych, którzy byli skutecznie leczeni fingolimodem przez 60 miesięcy w ramach tego programu. [REDACTED]

[REDACTED] Uzasadnieniem porównania względem wymienionych leków jest fakt, że *Program lekowy B.29* nie wyklucza włączenia analizowanych chorych (część pacjentów może więc zostać ponownie zakwalifikowana do tego programu).

Uzasadnienie znajduje również porównanie z BSC, należy jednak pamiętać, iż nie jest to aktywna interwencja, której podawanie jest skuteczne.

Uzasadnionym postępowaniem jest także porównanie wnioskowanego leczenia (fingolimod stosowany dopóki leczenie jest skuteczne) z aktualnie prowadzoną terapią za pomocą tego leku (czyli fingolimod stosowany do 5 lat). Na podstawie takiego porównania możliwa będzie ocena czy skuteczność leczenia fingolimodem utrzymuje się w długoletnim stosowaniu oraz czy zmienia się profil bezpieczeństwa tej terapii.

Jak wynika z aktualnych zapisów *Programu lekowego B.46*, natalizumab nie może stanowić odpowiedniego komparatora dla FIN z uwagi na istniejące ograniczenia czasowe – natalizumab nie jest finansowany w leczeniu chorych na RRMS powyżej 5 lat. Jednak uwzględniając pozytywną rekomendację AOTMiT odnośnie zniesienia tego ograniczenia

czasowego, można uwzględnić natalizumab w dalszych analizach jako opcję leczenia, która w przyszłości może stanowić komparator.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r.* w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Podsumowując, zalecanymi i finansowanymi opcjami terapeutycznymi, dla których fingolimod stosowany długoterminowo może stanowić alternatywę są technologie, które prawdopodobnie będą podawane po 60 miesiącach skutecznego stosowania fingolimodu krótkoterminowo w ramach Programu lekowego B.46:

- ⊕ **interferon beta;**
- ⊕ **pegylowany interferon beta 1a;**
- ⊕ **fumaran dimetylu;**
- ⊕ **octan glatirameru.**

Jako uzupełnienie analiz można przedstawić porównanie także z **BSC**, które jest powszechnie stosowaną terapią paliatywną.

Należy także pamiętać o zasadności porównania opiniowanej technologii medycznej względem **fingolimodu stosowanego krótkoterminowo**. Istotnym jest wykazanie jak będzie zmieniała się skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w dłuższym horyzoncie czasowym, ponieważ celem wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu.

Jak opisano wcześniej **natalizumab** nie może obecnie stanowić alternatywy dla fingolimodu stosowanego długoterminowo ze względu na to, że jego finansowanie ograniczone jest do 60 miesięcy. Jednak uwzględniając pozytywną rekomendację AOTMiT odnośnie zniesienia tego ograniczenia czasowego należy uwzględnić natalizumab w dalszych analizach jako opcja leczenia, która w przyszłości będzie stanowiła komparator. Porównanie z tym lekiem będzie stanowiło jedynie uzupełnienie analiz.

RES RRMS

Odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania u chorych na RES RRMS fingolimodu lub natalizumabu. Oba leki mogą być podane zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia i według obecnego stanu wiedzy stanowią standard leczenia chorych na RES RRMS.

Natalizumab jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego B.46*.

Ponadto, w przypadku nieskuteczności leków I linii rozważane jest również stosowanie mitoksantronu a w ramach dalszych linii leczenia, przy utrzymującym się braku odpowiedzi, można rozważyć u chorych podanie cyklofosfamidu i ASCT. Terapii tych jednakże nie należy uwzględniać jako potencjalnych komparatorów dla fingolimodu ponieważ leki te nie są standardowo zalecaną terapią – wg wytycznych klinicznych należy jedynie rozważyć ich stosowanie, w praktyce są więc prawdopodobnie stosowane tylko w wybranych przypadkach. Ponadto, stosowanie mitoksantronu wiąże się z wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych – zależnego od dawki działania kardiotoksycznego (dla tego leku istnieje dawka, której nie wolno przekroczyć w ciągu całego życia chorego) więc jego zastosowanie jest znacząco ograniczone.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Jak wspomniano wcześniej mitoksantron nie powinien stanowić technologii opcjonalnej dla fingolimodu ze względu na znaczną kardi toksyczość, która ogranicza jego stosowanie, natomiast azatiopryna nie jest standardowo zalecanym sposobem leczenia w populacji docelowej. Ponadto, oba te leki wg aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Wybór jako komparatorów leków z *Programu lekowego B.29* oraz BSC wydaje się być zasadny w populacjach chorych JCV+ oraz w przypadku chorych, przez 5 lat skutecznie leczonych NAT (w populacji JCV-) w ramach *Programu lekowego B.46*, ponieważ jedyna interwencja opcjonalna dla FIN uznawana za standard postępowania terapeutycznego (natalizumab) nie jest obecnie finansowana w obydwóch subpopulacjach.

Należy podkreślić, iż podział populacji RES RRMS na chorych JCV- oraz JCV+ nie jest istotny z punktu widzenia leczenia fingolimodem. W niniejszej analizie wyodrębnienie grupy chorych JCV- wynika wyłącznie z obecnej sytuacji refundacyjnej natalizumabu, który jest finansowany tylko w tej populacji, co wynika z wysokiego ryzyka rozwoju PML u chorych.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu RES RRMS (Rozdział 5) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla fingolimodu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ interferon beta;
- ⊕ peginterferon beta-1a;
- ⊕ fumaran dimetylu;
- ⊕ octan glatirameru;
- ⊕ natalizumab – **wyłącznie chorzy JCV- (maksymalny okres obserwacji – 5 lat).**

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z **BSC**, czyli powszechnie stosowaną terapią paliatywną.

5.2. Interferon beta

5.2.1. Interferon beta-1a

Obecnie produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta-1a, zamieszczonymi na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach *Programu lekowego B.29* są leki Avonex® oraz Rebif 44®. Poniżej zaprezentowano szczegółowy opis jednego z ww. leków (lek Avonex®).

Produkt leczniczy Avonex® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 marca 1997 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Limited. Produkt leczniczy Avonex® dostępny jest w postaci proszku z rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 30 µg (6 mln j.m.) interferonu beta-1a. Po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku fiolka zawiera 1,0 ml roztworu. Stężenie interferonu beta-1a wynosi 30 µg/ml. Produkt Avonex® dostępny jest również w postaci ampułko-strzykawki oraz wstrzykiwacza półautomatycznego. W obu tych postaciach stężenie interferonu beta-1a wynosi 30 µg/0,5 ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Avonex®

Kod ATC	<p>kod ATC: L03 AB 07</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony.</p>
Działanie leku	<p>Interferony należą do grupy białek wytwarzanych przez komórki eukariotyczne w odpowiedzi na zakażenie wirusowe lub działanie innych czynników biologicznych. Interferony są cytokinami pośredniczącymi w aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej i immunomodulacyjnej. Interferon beta wytwarzany jest przez różne rodzaje komórek, między innymi przez fibroblasty i makrofagi. Interferon beta-1a ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogeny ludzki interferon beta, przez co ulega glikozylacji, tak samo jak naturalne białko.</p> <p>Lek wykazuje działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni ludzkich komórek. Wiązanie to daje początek złożonej kaskadzie reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji wielu produktów i markerów genowych takich jak: główny kompleks zgodności tkankowej klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki interferonu beta-1a, zwiększone stężenia tych czynników utrzymują się w surowicy przez co najmniej cztery dni do jednego tygodnia.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Avonex® jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> * u chorych z rozpoznaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako co najmniej dwa zaostrzenia choroby (nawroty) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; (lek Avonex® spowalnia postęp

	<p>niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów);</p> <ul style="list-style-type: none"> * u chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywne rozpoznanie zostało wykluczone, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego. <p>Produkt należy odstawić u chorych, u których rozwinię się postępujące MS.</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego zalecana dawka produktu Avonex® wynosi 30 µg (1 ml roztworu) raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym.</p> <p>W początkowym leczeniu interferonem beta dawkę należy stopniowo zwiększać w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych.</p> <p>Premedykacja: w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem interferonu beta zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.</p> <p>Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	<p>Leczenie interferonem beta-1a należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Interferon beta-1a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Avonex®* [13] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane interferonu beta-1a to bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Dostosowywanie dawki produktu na początku leczenia pozwala zmniejszyć nasilenie i częstość występowania objawów grypopodobnych. Objawy grypopodobne są szczególnie nasilone w początkowej fazie leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się podczas kontynuowania terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem IFN beta-1a.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 14.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ropień w miejscu wstrzyknięcia*	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Pancytopenia, trombocytopenia	Nieznana
	Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa lub hemolityczny zespół mocznicowy^	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Brak łaknienia	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność	Często
	Próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy**	Bardzo często
	Spastyczność mięśni, niedoczulica	Często
	Objawy neurologiczne, omdlenie***, wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena	Nieznana
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie	Często
	Rozszerzenie naczyń	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wyciek wodnisty z nosa	Często
	Duszność	Rzadko
	Tętnicze nadciśnienie płucne^^	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności**	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, nasilone pocenie się, stłuczenia	Często
	Łysienie	Niezbędnie często
	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni**, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
	Układowy toczeń rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne, gorączka**, dreszcze**, pocenie się**	Bardzo często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie**, ból, zmęczenie**, złe samopoczucie, nocne pocenie się	Często
	Uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często
	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*, martwica w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, bóle w klatce piersiowej	Nieznana
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Często
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Nieznana

^dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta

^^dotyczy klasy produktów zawierających interferon

*zgłoszono występowanie odczynów w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zapalenie oraz bardzo rzadko ropień lub zapalenie tkanki łącznej, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej

**częstość występowania działań niepożądanych jest większa na początku leczenia

***po wstrzyknięciu produktu może wystąpić omdlenie, zazwyczaj jest to pojedynczy przypadek, który występuje na początku leczenia i nie powtarza się podczas następnych wstrzyknięć

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Avonex® [13]

Ponadto w trakcie terapii produktem leczniczym Avonex® należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie chorych pod względem ryzyka wystąpienia depresji lub myśli samobójczych.

5.2.2. Interferon beta-1b

Wśród produktów leczniczych zawierających interferon beta-1b, zamieszczonych na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach Programu lekowego B.29 znajdują się leki

Extavia® oraz Betaferon®. Poniżej zaprezentowano szczegółowy opis jednego z ww. leków (lek Extavia®).

Produkt leczniczy Extavia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 maja 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. Produkt leczniczy Extavia® dostępny jest w postaci proszku 250 µg/ml i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Po przygotowaniu roztworu każdy 1 ml zawiera 250 µg (8,0 milionów j.m.) rekombinowanego interferonu beta-1b.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 15.
Charakterystyka produktu leczniczego Extavia®

Kod ATC	kod ATC: L03 AB 08 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony.
Działanie leku	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o IFN beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach <i>in vivo</i> u ludzi. IFN beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania IFN beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo natomiast, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się IFN beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi chorych leczonych interferonem beta-1b. IFN beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Ponadto, nasila hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Extavia® jest wskazany do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z RRMS, u których w czasie ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; ⊗ u chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylnie podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; ⊗ chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecaną dawką IFN beta-1b jest 250 µg (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórną, co drugi dzień. Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki leku. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 µg (0,25 ml) podskórną co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 µg (1,0 ml), co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu

	<p>uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 µg (1,0 ml), podawaną co drugi dzień.</p> <p>Nie zaleca się leczenia chorych z RRMS, u których w czasie ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w czasie ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby.</p> <p>Zrekonstruowany roztwór należy podawać podskórnie co drugi dzień.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie interferonem beta-1b należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Interferon beta-1b jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia*® [14] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zwykle przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikających głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu leczniczego Extavia®. Zaczerwienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia® w dawce 250 µg (8,0 milionów j.m.).

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu leczniczego Extavia®. Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć przez podanie niesteroidowych przeciwzapalnych produktów leczniczych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem IFN beta-1b.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 16.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
	Małopłytkowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Rzadko
	Zespół przesączenia włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często
	Nadczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Często
	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Niezbyt często
	Jadłowstręt	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Często
	Próby samobójcze, chwiejność emocjonalna	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
	Kardiomiopatia	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, łysienie	Często
	Zmiana zabarwienia skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	Ból mięśniowy	Bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok miesięczkowy	Często

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Extavia® [14]

5.3. Peginterferon beta-1a

Produkt leczniczy Plegridy® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18 lipca 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Limited. Produkt leczniczy Plegridy® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda

63-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy pegylowanego interferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań, natomiast każda 94-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Dostępny jest również zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy). Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 17
Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy®

Kod ATC	kod ATC: L03 AB 13 Grupa farmakoterapeutyczna: substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony.
Działanie leku	Produkt Plegridy® to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej. Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwaproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy® są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkowej cząsteczki.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka produktu Plegridy® wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni). Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni). Każda ampułko-strzykawka produktu Plegridy® dostarczana jest z przymocowaną igłą. Ampułko-strzykawki przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. Niezbędna jest pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu lekowego ze strony pielęgniarki.
Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi	Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił chorego lub opiekuna w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Pacjentów lub opiekunów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>wstrzyknięcia.</p> <p>Peginterferon beta-1a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</p> <p>Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągną jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>
---	--

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Plegridy®* [20] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane peginterferonu beta-1a po podaniu podskórnie 125 mikrogramów co 2 tygodnie to rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem Plegridy®.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 18
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Niezbyt często
	Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-	Bóle mięśni	Bardzo często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nercycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Choroba grypopodobna	Bardzo często
	Gorączka	Bardzo często
	Dreszcze	Bardzo często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Oslabienie	Bardzo często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Hipertermia	Często
	Ból	Często
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ciepło w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie temperatury ciała	Często
	Zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	Często
	Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często
	Zmniejszenie liczby płytek	Niezbyt często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Plegridy® [20]

Ponadto, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko uszkodzeń wątroby, chorych ze zdiagnozowaną depresją, reakcje nadwrażliwości, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie liczby komórek we krwi obwodowej, chorych z zespołem nercycowym, ciężką niewydolnością nerek, mikroangiopatią zakrzepową (TMA – ang. *thrombotic microangiopathy*), nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, napadami drgawkowymi, chorobami serca oraz zaburzeniami czynności wątroby.

Lek ten jest immunogeny – organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy®. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności.

5.4. Fumaran dimetylu

Produkt leczniczy Tecfidera® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 stycznia 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Ltd. Produkt leczniczy Tecfidera® dostępny jest w postaci kapsułek dojelitowych, twardych w dawce 120 lub 240 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 19.
Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera®

Kod ATC	kod ATC: N07 XX 09 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy.
Działanie leku	Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u chorych ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u chorych dorosłych z RRMS.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Produkt leczniczy Tecfidera® należy przyjmować z posiłkiem. U chorych, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie fumaranu dimetylu z posiłkiem może poprawić tolerancję leku. Lek należy przyjmować doustnie. Kapsułki nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi	Chorym przyjmującym produkt leczniczy Tecfidera® należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia.
Finansowanie ze środków	Fumaran dimetylu jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce

publicznych w Polsce

w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecfidera®* [11] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u chorych leczonych fumaranem dimetylu są nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U chorych, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera®.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem fumaranu dimetylu.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 20.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, bóle w nadbrzuszu, ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty, niestrawność, zapalenie żołądka, zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, rumień	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albuminy w moczu, zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej, zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

Zródło: opracowano na podstawie *ChPL Tecfidera*® [11]

5.5. Octan glatirameru

Octan glatirameru jest refundowany w ramach *Programu lekowego B.29*, a produktami leczniczymi zamieszczonymi na liście leków refundowanych są leki Copaxone® oraz Remurel®. Poniżej zaprezentowano szczegółowy opis jednego z ww. leków (lek Copaxone®).

Produkt leczniczy Copaxone® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 12 grudnia 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Teva Pharmaceuticals Limited. Produkt leczniczy Copaxone® dostępny jest w ampułkostrzykawkach w postaci roztworu do wstrzykiwań. 1 ml tego roztworu zawiera 20 mg octanu glatirameru, co odpowiada 18 mg glatirameru w postaci zasady.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 21.
Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone®

Kod ATC	kod ATC: L03 AX 13 Grupa farmakoterapeutyczna: inne cytokiny i produkty immunomodulujące.
Działanie leku	Mechanizm działania GA u chorych na stwardnienie rozsiane nie został dokładnie poznany. Uważa się, że produkt ten działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych. Po podaniu GA dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Copaxone® jest wskazany do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u chorych leczonych ambulatoryjnie z nawracającą postacią MS, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Octanu glatirameru nie należy stosować u chorych z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka GA u dorosłych chorych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka) raz na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. Miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać, aby zmniejszyć prawdopodobieństwa miejscowego podrażnienia. Samodzielne wstrzyknięcia przez chorego zaleca się wykonywać w brzuchu, ramiona, biodra lub uda.

	Produkt leczniczy Copaxone® należy podawać jedynie podskórnie.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie GA powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu MS. Chory może samodzielnie wstrzykiwać produkt po odpowiednim przeszkoleniu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować chorego przez okres 30 minut po wstrzyknięciu.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Octan glatirameru jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Copaxone®* [18] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi u chorych leczonych GA były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, do których należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie oraz nadwrażliwość.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z następujących objawów: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Reakcje te obserwowano najczęściej w czasie kilku minut po wstrzyknięciu octanu glatirameru.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem GA.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 22.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Często
	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyrączność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Często
	Rak skóry	Niezbyt często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*	Często
	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja, zwiększenie masy ciała*	Często
	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój*, depresja	Bardzo często
	Nerwowość	Często
	Dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Często
	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*	Często
	Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia ucha	Często
Zaburzenia serca	Kołatania serca*, częstoskurcz*	Często
	Skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*	Bardzo często
	Żylaki	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często
	Kaszel, sezonowy nieżyt nosa	Często
	Bezdech, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca, uczucie dławienia	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Bardzo często
	Zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przelknięciem, nietrzymanie kału, wymioty*	Często

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby	Często
	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Bardzo często
	Wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców*	Bardzo często
	Ból szyi	Często
	Zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Często
	Krwiomocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu	Niezbyt często
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Poronienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obrzęk piersi, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia**^, ból*	Bardzo często
	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia^^, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka	Często
	Torbiel, objawy tzw. dnia następnego, hipotermia, natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Syndrom poszczepienny	Niezbyt często

*ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych produktem Copaxone® niż w grupie osób przyjmujących placebo. Działanie niepożądane bez tego symbolu, oznacza różnicę mniej niż lub równą 2%

**określenie „reakcja w miejscu wstrzyknięcia” dotyczy wszystkich działań niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione oddzielnie w tabeli

^obejmuje określenia, które są związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Copaxone® [18]

5.6. Natalizumab

Produkt leczniczy Tysabri® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 czerwca 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec Limited. Produkt leczniczy Tysabri® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (300 mg). Każdy 1 ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 23.
Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri®

Kod ATC	kod ATC: L 04 AA 23 Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne
Działanie leku	Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilów. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym. Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną – cząsteczką adhezyjną błon śluzowych. Zakłócenie tych interakcji zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Tysabri® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w <u>ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności</u> w następujących grupach chorych: <ul style="list-style-type: none"> * chorzy <u>z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego</u>, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI; * chorzy <u>z wysoką aktywnością choroby pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg</u>.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Produkt Tysabri® jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u chorych, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Podanie dożylnie. Po rozcieńczeniu roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować chorych w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Produktu Tysabri® nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.
Kompetencje niezbędne do	Leczenie produktem Tysabri® należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy

zastosowania technologii	pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania MRI.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Natalizumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: <i>Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego</i> . W programie tym NAT jest finansowany w populacji SOT RRMS oraz RES RRMS. Chorzy mogą uczestniczyć w programie nie dłużej niż 60 miesięcy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tysabri®* [17] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane natalizumabu to zawroty głowy, nudności, pokrzywka oraz dreszcze związane z infuzją.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem NAT.

Częstość występowania zdefiniowano jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Pokrzywka	Często
	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze	Często
	Gorączka	Często
	Zmęczenie	Często

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL Tysabri®* [17]

Ponadto, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażeń w tym zakażeń JCV i wiążącej się z nim ryzykiem rozwoju PML.

Chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z chorymi bez przeciwciał anti-JCV. W przypadku występowania wszystkich trzech czynników ryzyka PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV **oraz** leczenie produktem Tysabri® ponad 2 lata **oraz** wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych), ryzyko PML jest znacząco wyższe.

Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem NAT oraz u chorych przyjmujących ten produkt leczniczy o nieznanym statusie tych przeciwciał. U chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się powtarzanie testu u chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. U chorych z niskim wskaźnikiem przeciwciał, którzy nie przyjmowali wcześniej leków immunosupresyjnych, zaleca się po dwóch latach leczenia powtarzanie testu co 6 miesięcy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri® wymagane jest niedawne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co najmniej raz w roku. W przypadku chorych z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji.

Zarówno chorzy jak i lekarze przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri® powinni kontynuować monitorowanie zgodnie z przyjętym protokołem i nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML.

5.7. BSC

U większości chorych na RRMS prowadzone jest leczenie wielospecjalistyczne, uwzględniające zarówno farmakoterapię, fizykoterapię jak i psychoterapię. Jest ono niezbędne w związku z częstym występowaniem wielu objawów dotyczących różnych układów i narządów i wpływających niekorzystnie na jakość życia, tj. zwiększenie napięcia mięśni, niedowład kończyn, ataksja, ból, dysfunkcja zwieraczy, zaburzenia psychiczne,

upośledzenia funkcji poznawczych, zespół zmęczenia i zaburzenia czynności seksualnych [91].

Z uwagi na zróżnicowanie objawów oraz ich nasilenia w omawianej jednostce chorobowej, u każdego chorego rodzaj terapii jest dobierany indywidualnie. Poszczególne grupy leków stosowanych w ramach BSC u chorych zostały zaprezentowane w rozdziale 3.6.1, opisującym zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne.

Natomiast na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (Załącznik 9.2), można stwierdzić, iż lekami najczęściej stosowanymi jako BSC w populacji docelowej w Polsce są:

- ⊗ baklofen – 30%;
- ⊗ tyzanidyna – 15%;
- ⊗ metyloprednizolon – 5%;
- ⊗ amitryptylina – 5%;
- ⊗ amantadyna – 5%;
- ⊗ oksybutynina – 5%;
- ⊗ desmopresyna – 5%;
- ⊗ sildenafil – 5%;
- ⊗ toksyna botulinowa – 2%;
- ⊗ gabapentyna – 1%;
- ⊗ karbamazepina – 1%;
- ⊗ pregabalina – 1%.

Ponadto, 20% chorych poddawanych jest **rehabilitacji**.

Zgodnie z zaleceniami PTN, obok farmakoterapii, fizjoterapia jest integralną częścią leczenia stwardnienia rozsianego. Wczesne rozpoczęcie indywidualnego usprawniania ruchowego może mieć wpływ na topografię i dynamikę reprezentacji motorycznej w obrębie OUN oraz kształtowanie się wzorców ruchowych w przyszłości. Rehabilitacja rozpoczęta wkrótce po rozpoznaniu MS lub w przypadku prawdopodobnego podejrzenia takiego rozpoznania wywiera pozytywny wpływ na zdolność utrzymywania równowagi, ruchliwość, męczliwość, jakość życia, siłę mięśniową (u chorych o lekkim i umiarkowanym stopniu niesprawności), przebieg depresji i stosunki społeczne [4]. Według *Zarządzenia nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza, na podstawie art. 102 ust. 5*

pkt 21 i 25 oraz art. 146 ust. 1 pkt 1 i 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027, z późn. zm.1), chorym na stwardnienie rozsiane udzielane jest świadczenie Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku lub oddziale dziennym (§ 13. 1.). [68].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ww. terapii lekowych.

Tabela 25.
Charakterystyka wybranych terapii lekowych wchodzących w skład BSC

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Baklofen (Baclofen Polpharma®), Kod ATC: M 03 BX 01</p> <p>Leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo</p>	<p>W UE: 12 kwietnia 1977 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA</p>	<p>Baklofen zmniejsza nadmierne napięcie mięśni szkieletowych spowodowane uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Równocześnie i w równym stopniu hamuje odruchy skórne i napięcie mięśni, ale tylko w niewielkim stopniu obniża amplitudę odruchów ścięgnistych.</p>	<p>Stany spastyczne występujące w przebiegu m.in. stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Przez pierwsze 3 dni – 5 mg, 3 razy/dobę. Następnie przez 3 dni 10 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 15 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 20 mg, 3 razy na dobę.</p> <p>U większości chorych skuteczne działanie występuje po dawce 30 mg do 75 mg/dobę.</p>	<p>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu</p> <p>Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>Tyzanidyna (Tizanor®) Kod ATC: M 03 BX 02</p> <p>Leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo</p>	<p>W UE: 12 maja 2010 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation</p>	<p>Tyzanidyna jest agonistą receptorów alfa-2-adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym na poziomach ponadrdzeniowym i rdzeniowym. U ludzi tyzanidyna zmniejsza patologicznie zwiększone napięcie mięśniowe, w tym opór wobec ruchów biernych, oraz zmniejsza skurcze toniczne i kloniczne.</p>	<p>Leczenie spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym lub z urazem albo chorobą rdzenia kręgowego.</p>	<p>Dawkowanie indywidualne. Zazwyczaj rozpoczyna się od pojedynczej dawki 2 mg, którą zwiększa się o 2 mg w odstępach nie krótszych niż pół tygodnia.</p> <p>Lek należy podawać w dawkach podzielonych do 3-4 razy/dobę. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 12 mg (całkowita dobową dawką – 36 mg).</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Metylprednizolon (Meprelon®) Kod ATC: H 02 AB 04 Kortykosteroidy do stosowania układowego, glikokortykosteroidy</p>	<p>W UE: 30 stycznia 2012 r. Podmiot odpowiedzialny: SUN-FARM Sp. z o.o.</p>	<p>W zaostrzeniach stwardnienia rozsianego zahamowaniu ulega uwalnianie innych mediatorów prozapalnych odpowiedzi humoralnej (takich jak cytokiny, przeciwciała, tlenek azotu) oraz zapoczątkowana zostaje programowana śmierć komórek objętych chorobotwórczym procesem zapalnym. Dodatkowo następuje przemijające zmniejszenie ostrego zaburzenia czynności bariery krew-mózg.</p>	<p>W krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń MS. A także m.in. w ostrych stanach zagrożenia życia, tj. wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu czy ciężki ostry atak astmy.</p>	<p>1000 mg/dobę, podawane dożylnie przez 3 do 5 kolejnych dni. Leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 3-5 dni po wystąpieniu objawów klinicznych i obejmować również ochronę żołądka oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Podawanie leku powinno nastąpić w godzinach porannych. Po zakończeniu terapii można wdrożyć 14-dniowy okres stopniowego zmniejszania dawki.</p>	<p>Finansowany w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Amitriptylina (Amitriptylinum VP®) Kod ATC: N 06 AA 09</p> <p>Leki przeciwdepresyjne, nioselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego monoamin</p>	<p>W UE: 27 kwietnia 2004 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.</p>	<p>Dokładny mechanizm działania przeciwdepresyjnego amitriptyliny jest nieznany. Związany jest on prawdopodobnie z nasileniem transmisji synaptycznej w obrębie neuronów adrenergicznych i serotonergicznym mózgu w wyniku zahamowania wchłaniania zwrotnego oraz inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach tych neuronów, co prowadzi do zwiększenia stężenia tych neuroprzekazników w przestrzeni międzysynaptycznej.</p>	<p>Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których chory wymaga uspokojenia.</p>	<p>Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg do 100 mg/dobę, podawanej na noc jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych. Następnie – zwiększanie stopniowe do uzyskania skuteczności. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę.</p> <p>Po uzyskaniu poprawy klinicznej należy stopniowo zmniejszyć dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej (zwykle 50 mg do 100 mg/dobę).</p> <p>Produkt stosuje się w dawkach podzielonych (2-4 razy na dobę) lub w pojedynczej dawce.</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Amantadyna (Viregyt® K) Kod ATC: N 04 BB 01</p> <p>Amantadyna</p>	<p>W UE: 12 lutego 1979 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: EGIS PHARMACEUTICA LS PLC.</p>	<p>Amantadyna jest lekiem przeciwwirusowym, stosowanym również w leczeniu zespołów parkinsonowych różnego pochodzenia. Mechanizm nie jest w pełni poznany. Wykazano, że aktywuje ona i zwiększa uwalnianie dopaminy oraz hamuje jej wychwyty zwrotne.</p>	<p>Amantadyna jest wskazana do stosowania w chorobie Parkinsona oraz w zakażeniach wirusem grypy typu A.</p>	<p>Doustnie w dawce 100-200 mg, raz/dobę lub 100 mg co 12 godzin.</p>	<p>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu</p> <p>Poziom odpłatności: 100%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Oksybutynina (Ditropan[®]) Kod ATC: G 04 BD 04 Urologiczne leki przeciwskurczowe</p>	<p>W UE: 23 lipca 1992 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis France</p>	<p>Oksybutynina jest lekiem przeciwcholinergicznym o działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie. Lek zmniejsza kurczliwość mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, zmniejsza częstość skurczów pęcherza moczowego, jak również obniża ciśnienie wewnątrzpęcherzowe.</p>	<p>Łagodzenie objawów niestabilności pęcherza moczowego, z zaburzeniami oddawania moczu u chorych z pęcherzem neurogennym - hiperrefleksja wypieracza.</p>	<p>Dorośli: Zazwyczaj zaleca się podawanie 1 tabletki, 2-3 razy/dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki 4 tabletek.</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Desmopresyna (Minirin Melt[®]) Kod ATC: H 01 BA 02 Wazopresyna i jej analogi</p>	<p>W UE: 03 grudnia 2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring-Léčiva, a.s.</p>	<p>Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w dawkach stosowanych klinicznie.</p>	<p>Leczenie moczówki prostej ośrodkowej, pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u chorych powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu oraz objawowej nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem.</p>	<p>Nokturia: Zalecana dawka początkowa wynosi 60 µg podjęzykowo przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tygodniu stosowania, można ją zwiększyć do 120 µg a następnie do 240 µg, z zachowaniem tygodniowych odstępów przy zwiększaniu dawki.</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Syldenafil (Sildenafil Apotex[®]) Kod ATC: G 04 BE 03 Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji</p>	<p>W UE: 20 stycznia 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Apotex Europe B.V.</p>	<p>Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Syldenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Syldenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez syldenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest, zatem niezbędne, aby syldenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.</p>	<p>Leczenie mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji pręża wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.</p> <p>W celu skutecznego działania produktu Sildenafil Apotex[®] niezbędna jest stymulacja seksualna.</p>	<p>Zalecaną dawką jest 50 mg przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu częściej niż raz na dobę.</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>Toksyna botulinowa (Dysport[®]) Kod ATC: M 03 AX 01 Toksyna botulinowa</p>	<p>W UE: 02 lipca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: IPSEN LIMITED</p>	<p>Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholino, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płycie ruchowej i powodując porażenie mięśni.</p>	<p>Toksyna botulinowa jest wskazana w leczeniu m.in. kurczu powiek, kurczowego kręczu szyi, połowicznego kurczu twarzy, spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dorosłych, nadmiernej potliwości.</p>	<p>Dawkowanie toksyny botulinowej jest dobierane indywidualnie do każdego chorego w zależności od wielkości, liczby i położenia objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, osłabienia mięśni i odpowiedzi na poprzednie leczenie.</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych Poziom odpłatności: 100%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Gabapentyna (Gabapentin Teva®) Kod ATC: N 03 AX 12 Inne leki przeciwpadaczkowe</p>	<p>W UE: 26 września 2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Szczegółowy mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Może wykazywać działanie przeciwdrgawkowe i przeciwbólowe.</p>	<p>Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego oraz padaczki.</p>	<p>Obwodowy ból neuropatyczny: Leczenie można rozpocząć od podania 900 mg/dobę w 3 dawkach lub stopniowo wprowadzając tę dawkę przez 3 dni. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi chorego na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę.</p>	<p>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>Karbamazepina (Finlepsin®) Kod ATC: N 03 AF 01 Środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym</p>	<p>W UE: 26 marca 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskruczowe nasilenie reakcji na bodziec.</p>	<p>Karbamazepina jest wskazana w leczeniu nerwobólu nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego oraz w leczeniu m.in. idiopatycznego nerwobólu nerwu trójdzielnego lub językowo-gardłowego, bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej.</p>	<p>Przeciętna dawka dobową to 1 do 2 tabletek przyjmowanych 2 razy na dobę (równoważne 400 do 800 mg karbamazepiny)..</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Pregabalina (Lyrica®) Kod ATC: N 03 AX 16 Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe	W UE: 06 lipca 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited	Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.	Pregabalina jest wskazana w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych oraz w leczeniu padaczki.	Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu Poziom odpłatności: 100%

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych [6, 7, 8, 9, 11, 13, 16, 17, 20, 22, 23, 24] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r.* [44]

5.1. Fingolimod stosowany krótkoterminowo

Szczegółowy opis fingolimodu znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 4).

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Mozna wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie klinicznie punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla fingolimodu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ występowanie rzutów choroby – np. roczna częstość rzutów choroby (ARR);
- ⊕ progresja choroby (określona za pomocą zmian w skali EDSS);
- ⊕ zmiany w obrazie MRI;
- ⊕ jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na roczną częstość rzutów choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych (a taką jest MS) wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Należy przy tym zaznaczyć, iż jedno z analizowanych wskazań dotyczy nielicznej grupy chorych (RES RRMS), dlatego można przypuszczać, iż w analizie klinicznej oceniane będą punkty końcowe w ramach analizy *post-hoc*.

Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [53] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [26].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane *a priori* zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby znaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości (badania RCT), których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo fingolimodu względem wybranych komparatorów:

- ⊕ **populacja SOT RRMS:**
 - ⊗ interferon beta;
 - ⊗ peginterferon beta-1a;
 - ⊗ fumaran dimetylu;
 - ⊗ octan glatiramery;

Dodatkowo, przedstawione będzie porównanie z BSC (terapia stosowana jedynie paliatywnie). Zasadnym jest też wykazanie czy skuteczność i bezpieczeństwo FIN zmieniają się przy długoterminowym stosowaniu (porównanie fingolimodu stosowanego krótkoterminowo ze stosowaniem długoterminowym), analizy można uzupełnić także porównaniem względem NAT, ponieważ prawdopodobnie będzie on stanowił alternatywę dla FIN w przyszłości.

- ⊕ **populacja RES RRMS:**
 - ⊗ interferon beta;
 - ⊗ peginterferon beta-1a;
 - ⊗ fumaran dimetylu;
 - ⊗ octan glatiramery;
 - ⊗ natalizumab – **wyłącznie chorzy JCV- (maksymalny okres obserwacji – 5 lat).**

Dodatkowo, przedstawione będzie porównanie z BSC (terapia stosowana jedynie paliatywnie).

Należy podkreślić, iż podział populacji RES RRMS na chorych JCV- oraz JCV+ nie jest istotny z punktu widzenia leczenia fingolimodem. W niniejszej analizie wyodrębnienie grupy chorych JCV- wynika wyłącznie z obecnej sytuacji refundacyjnej natalizumabu, który jest finansowany wyłącznie w tej populacji.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla fingolimodu stosowanego w monoterapii istnieją badania *FREEDOMS* (główna publikacja *Kappos 2010*) oraz *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*). Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe. W obu badaniach fingolimod porównywany był z BSC (placebo) przez okres 24 miesięcy u chorych z RRMS. W badaniu *FREEDOMS* analizie poddano również podgrupę chorych RES RRMS.

Ponadto, odnaleziono długookresowe badanie *LONGTERMS*, stanowiące przedłużenie badań dla fingolimodu. W badaniu tym ostatecznie wszyscy chorzy otrzymywali fingolimod, a najdłuższy okres obserwacji, dla których opublikowano wyniki wynosił ponad 84 miesiące. Według wstępnej oceny, badanie to umożliwi ocenę długookresowego stosowania FIN w populacji docelowej.

W ramach wstępnego przeglądu, odnaleziono również badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe *TRANSFORMS*, oceniające FIN vs IFN beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji w populacji RRMS. W badaniu oceniano podgrupy chorych uprzednio leczonych oraz nieleczonych z postacią RES RRMS.

Wstępnie nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie FIN względem pozostałych komparatorów, tj. natalizumabu, fumaranu dimetylu, peginterferon beta-1a oraz octanu glatirameru. Wiadomo natomiast, iż istnieje badanie *AFFIRM* (publikacja *Polman 2006*), porównujące NAT vs PLC w 24-miesięcznym okresie obserwacji, które może posłużyć do wykonania porównania pośredniego FIN vs NAT poprzez wspólną referencję (PLC) w populacji chorych na RES RRMS.

Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż w żadnym z badań dla FIN nie podano informacji o statusie JCV u chorych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione metody analizy statystycznej i sposoby interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gilenya® (fingolimod) u chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym z wymienionych produktów leczniczych: interferonem beta-1a (w tym pegylowanym), interferonem beta-1b, fumaranem dimetylu lub octanem glatiramery (SOT RRMS) lub u chorych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES RRMS). Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach *Programu Lekowego: B.46* bez ograniczenia czasowego.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przyjęty zostanie podział populacji RES RRMS z wyodrębnieniem chorych JCV-, który nie jest istotny z punktu widzenia leczenia

¹² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

fingolimodem. Natomiast wynika wyłącznie z obecnej sytuacji refundacyjnej natalizumabu, finansowanego tylko w tej populacji. Dlatego też w analizie ekonomicznej FIN w populacji JCV- zostanie porównany z aktualną praktyką kliniczną stosowaną u większości chorych – natalizumabem, natomiast w populacji bez podziału na status JCV porównanie zostanie wykonane względem leków z *Programu Lekowego B.29*.

W analizie ekonomicznej w populacji SOT RRMS zostanie wykonane porównanie z aktywnym leczeniem, czyli z lekami z *Programu lekowego B.29*. Z kolei w populacji RES RRMS zostanie wykonane porównanie z NAT oraz z lekami finansowanymi w ramach *Programu lekowego B.29*, biorąc pod uwagę fakt, iż wszyscy chorzy w analizowanym wskazaniu mogą otrzymywać także BSC.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Gilenya® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [70] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [53].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków

publicznych leku Gilenya® (fingolimod) u chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg [IFN beta, PegIFN beta, FD i GA] (SOT RRMS) lub u chorych z szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (RES RRMS). Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach *Programu Lekowego B.46* bez ograniczenia czasowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek Gilenya® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego. W scenariuszu tym leczenie w ramach *Programu Lekowego B.46* jest przerywane po maksymalnie 5 latach terapii, niezależnie od jej efektów, a ponadto w leczeniu chorych na szybko postępującą postać stwardnienia rozsianego stosowane są: natalizumab, interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz leczenie wspomagające (BSC). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której leczenie lekiem Gilenya® będzie mogło być prowadzone bez ograniczeń czasowych oraz zakres refundacji zostanie rozszerzony tak, aby objąć leczeniem także chorych z szybko postępującą ciężką postacią choroby.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych fingolimodu w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu: Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald'a (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem oraz spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3 albo pkt. 1.4.;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta 1a w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p>	<p>1. Fingolimod Substancja czynna finansowana w ramach programu: chlorowodorek fingolimodu Postać farmaceutyczna, dawka: kapsułka twarda 0.5 mg.</p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0.5 mg doustnie raz na dobę.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem:</p> <p>1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;</p> <p>1.2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>1.3. Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>1.4. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca;</p> <p>1.5. Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka;</p> <p>1.6. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); w razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw</p>

<p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>2. Szczegółne warunki włączenia do programu bez konieczności ponownej kwalifikacji</p> <p>2.1. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2.2. Do programu włączani są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski.</p> <p>3. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu:</p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:</p>		<p>VZV miesiąc przed włączeniem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.7. U kobiet w wieku reprodukcyjnym – test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obowiązkowo zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p>2. Inicjacja leczenia:</p> <p>2.1. Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu inicjacji leczenia muszą być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia;</p> <p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku; 2) Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku; 3) Pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta; 4) W razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia
--	--	--

<p>a) pacjenci z rozpoznany zespolem niedoboru odporności, b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne, c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</p> <p>2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;</p> <p>3) Potwierdzone aktywne złośliwe choroby nowotworowe;</p> <p>4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);</p> <p>5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;</p> <p>7) Pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella-Zoster virus, VZV);</p> <p>8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p>4. Przeciwwskazania względne do stosowania:</p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <p>1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <p>a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;</p> <p>b) blok zatokowo-przedsionkowy;</p> <p>c) istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub>450 milisekund u mężczyzn);</p> <p>d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;</p>		<p>następnego lub włączenie leczenia farmakologicznego;</p> <p>5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym włączeniem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się o ile jest to możliwe zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.</p> <p>Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;</p> <p>6) W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia, obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:</p> <p>a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnej obserwacji pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,</p> <p>b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę, - wydłużenie odstępu QT >500 milisekund, - utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia. <p>U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) celem oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p>
---	--	--

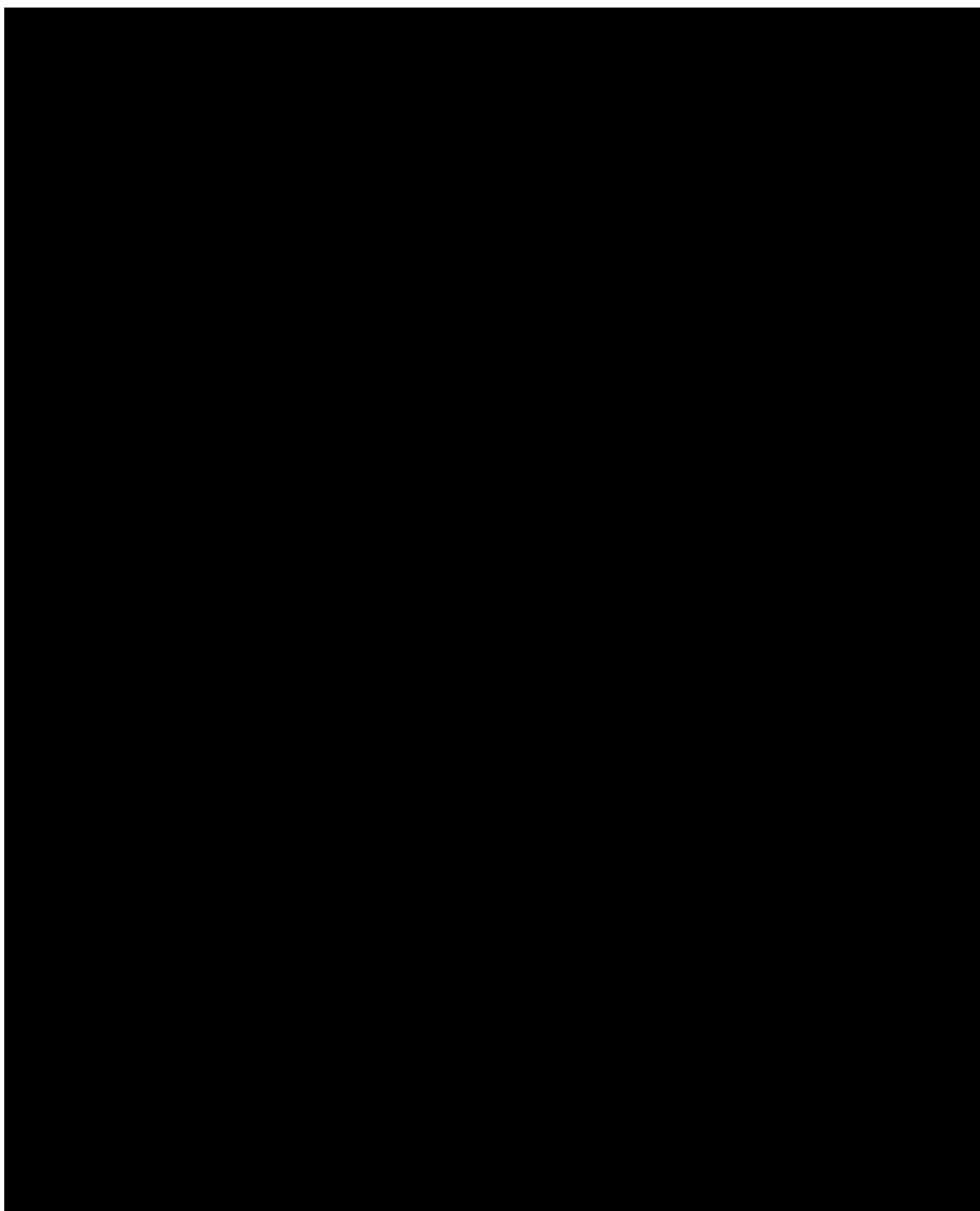
<p>e) choroba naczyń mózgowych; f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia; g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia; h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; i) ciężki zespół bezdechu sennego; j) obrzęk płamki żółtej.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka.</p> <p>2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwarytmiczne lub zwalniające rytm serca:</p> <p>a) leki beta-adrenolityczne; b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem) lub iwabradyna; c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).</p> <p>5. Kryteria wyłączenia:</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rezygnacja pacjenta 2) Cięża; 3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5; 4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$; 5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy; 6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z 		<ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych; 2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia; 3) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku; 4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem; 5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące; 6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia. <p>7. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

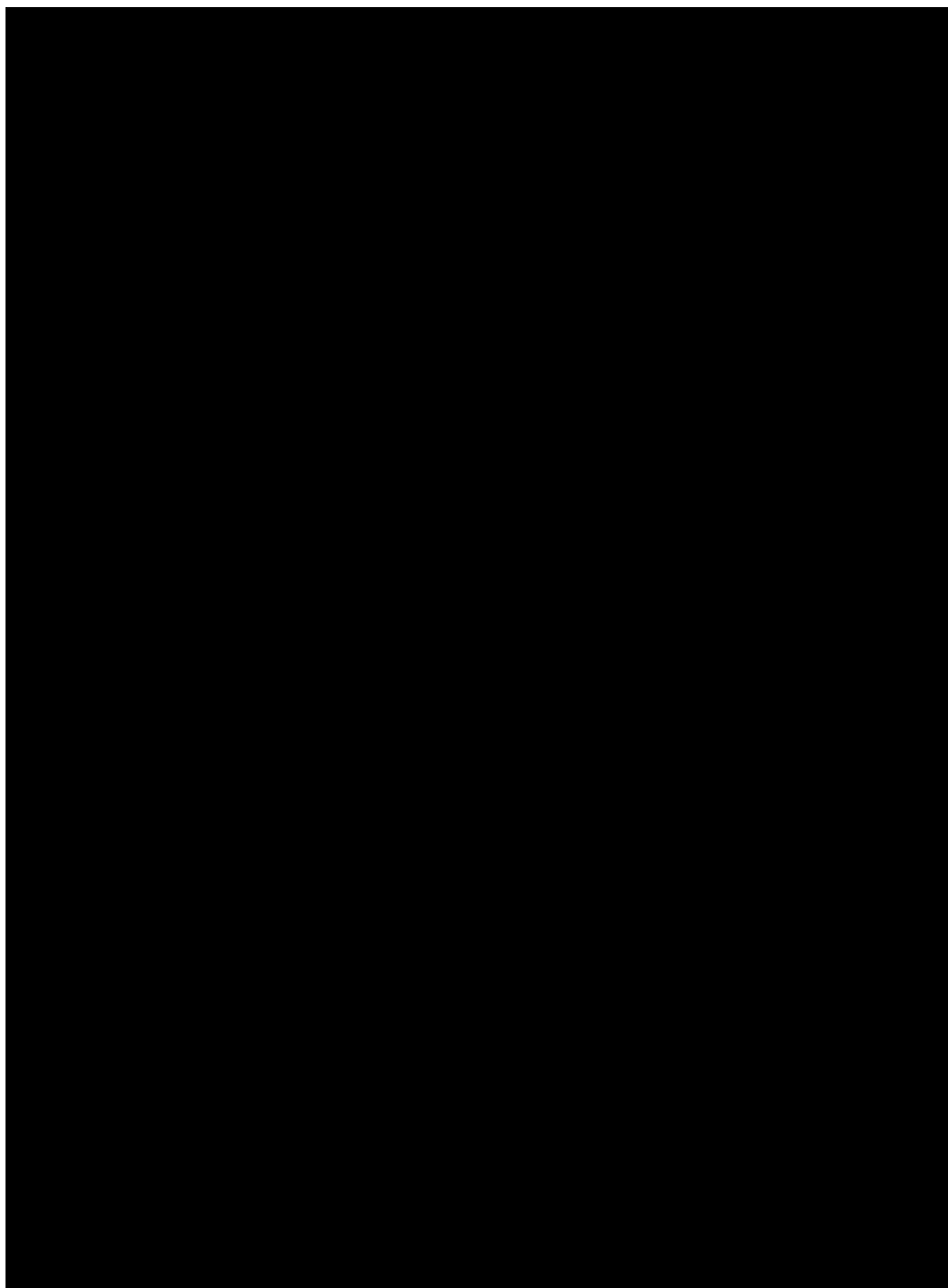
<p>leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;</p> <p>7) Przejście w postać wtórnie postępującą.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące</p>		
--	--	--

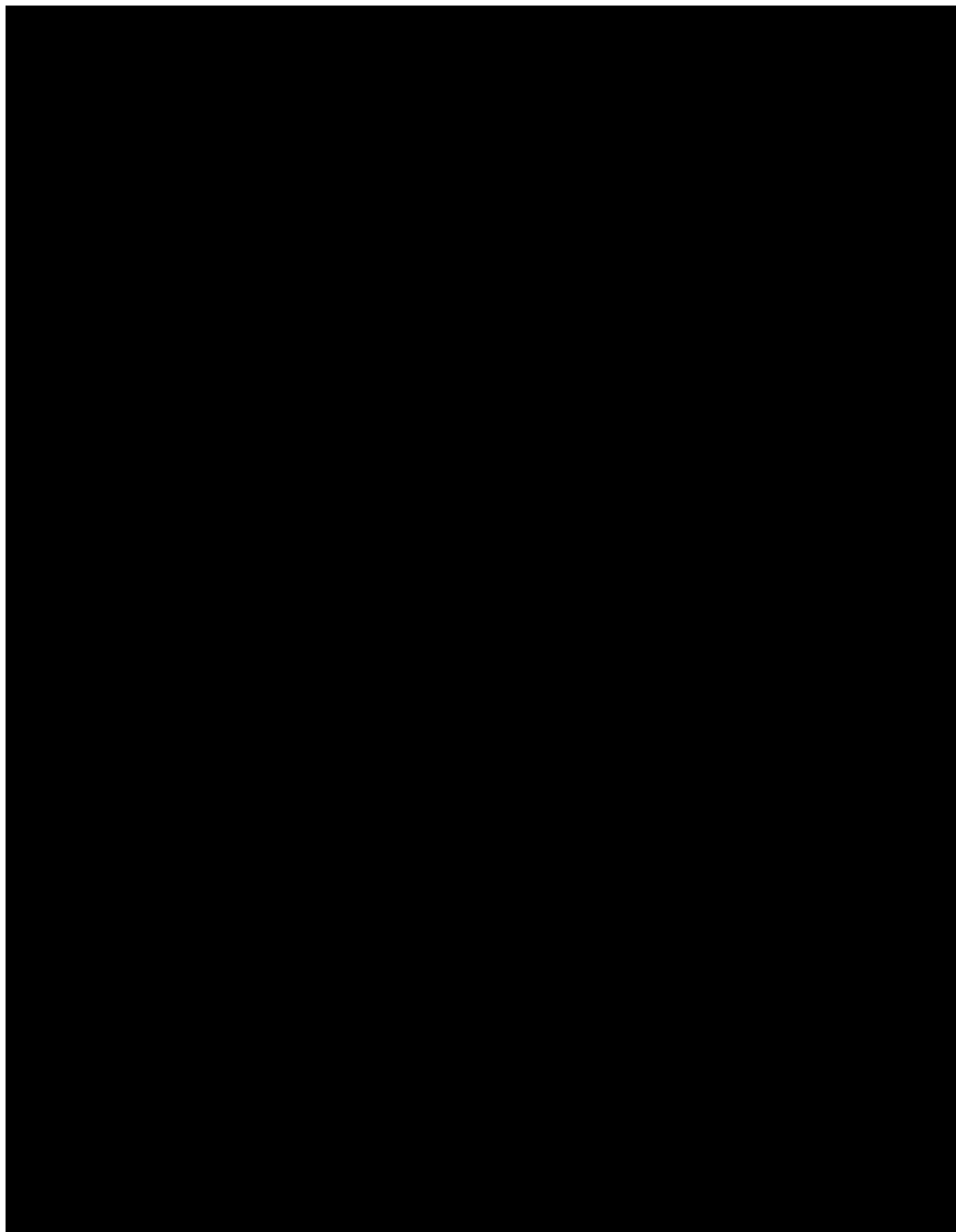
<p>pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>7. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy: Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub - 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt; 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2). 		
--	--	--

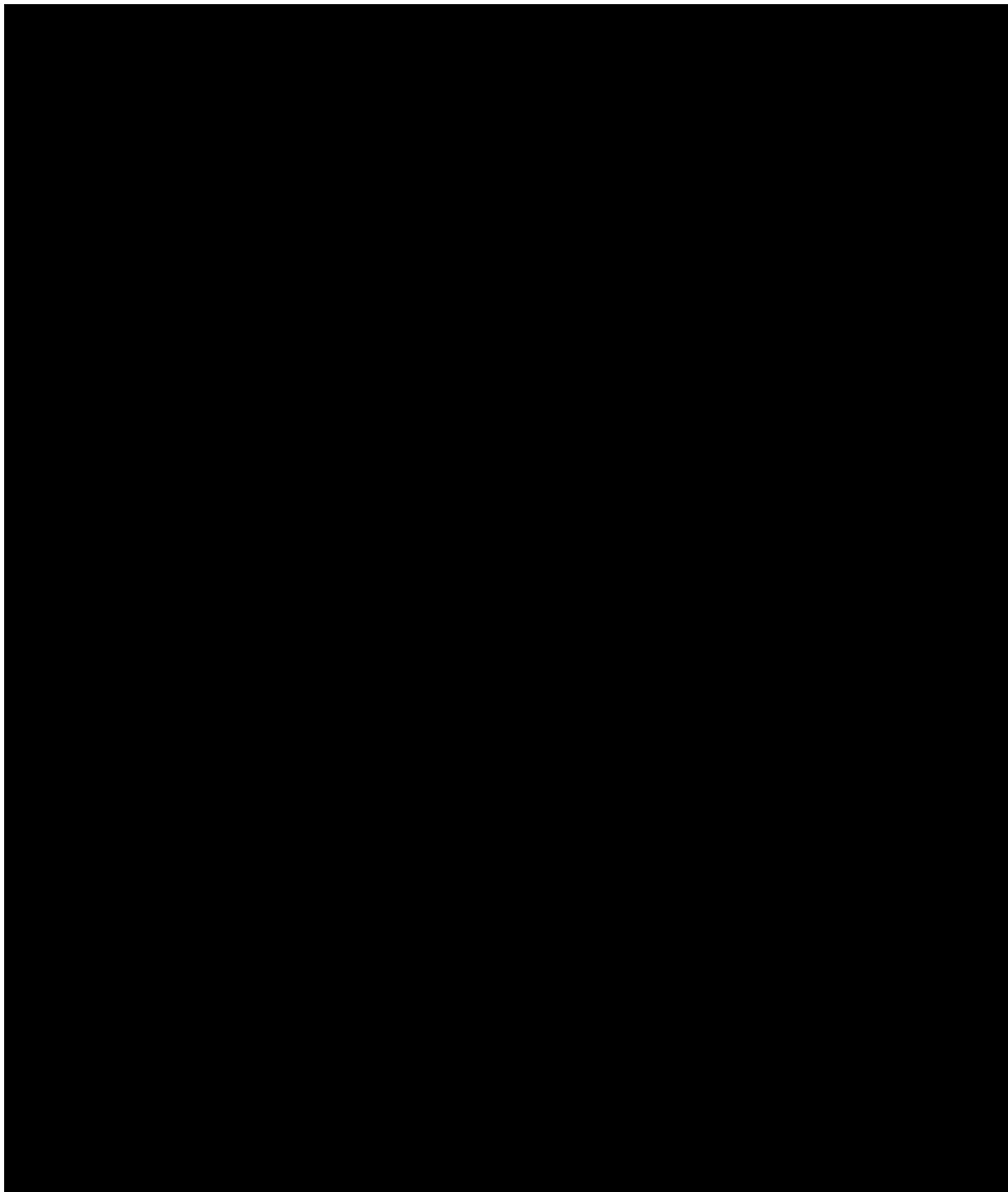
9.2. Wyniki badania ankietowego

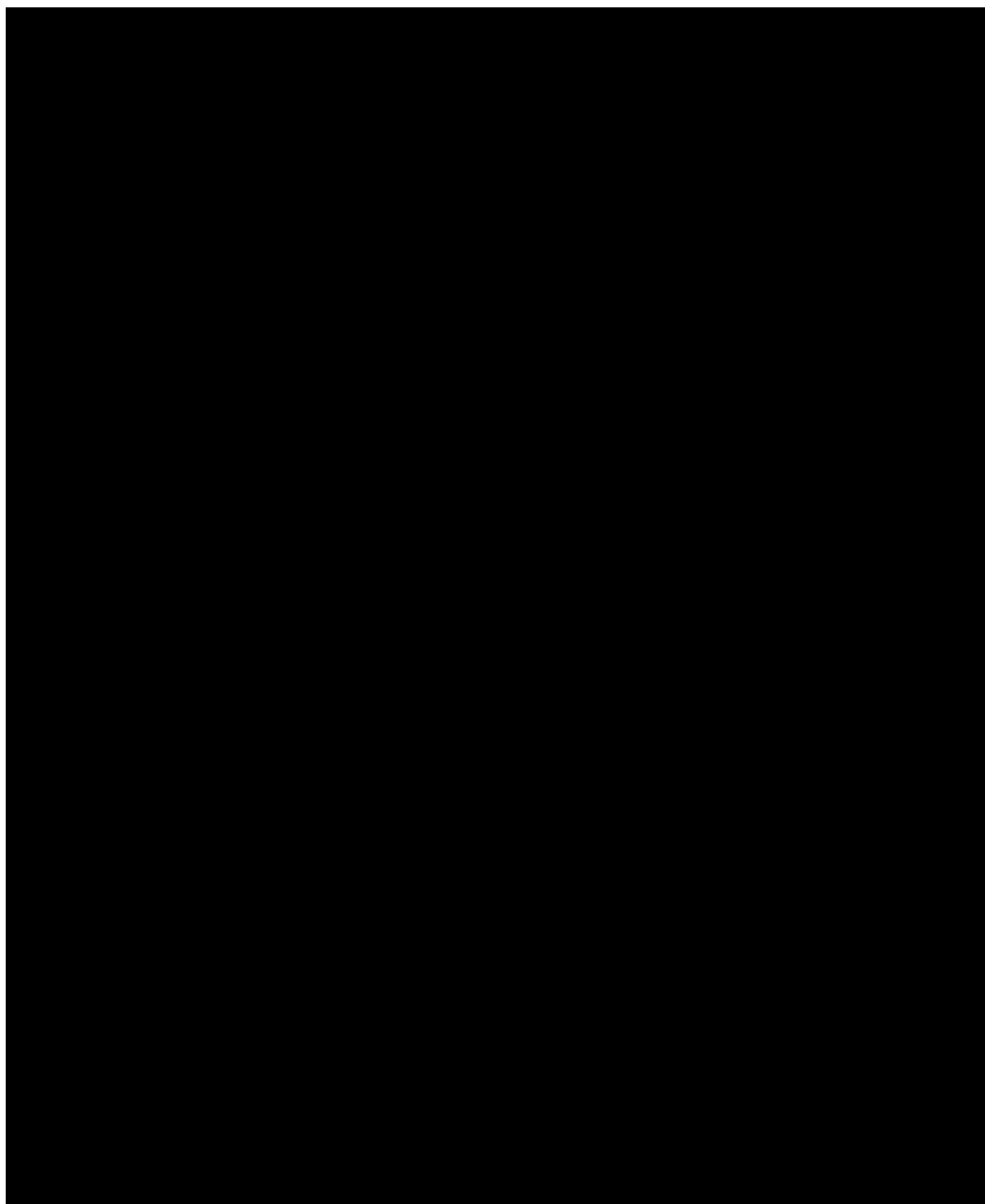
9.2.1. Ekspert 1

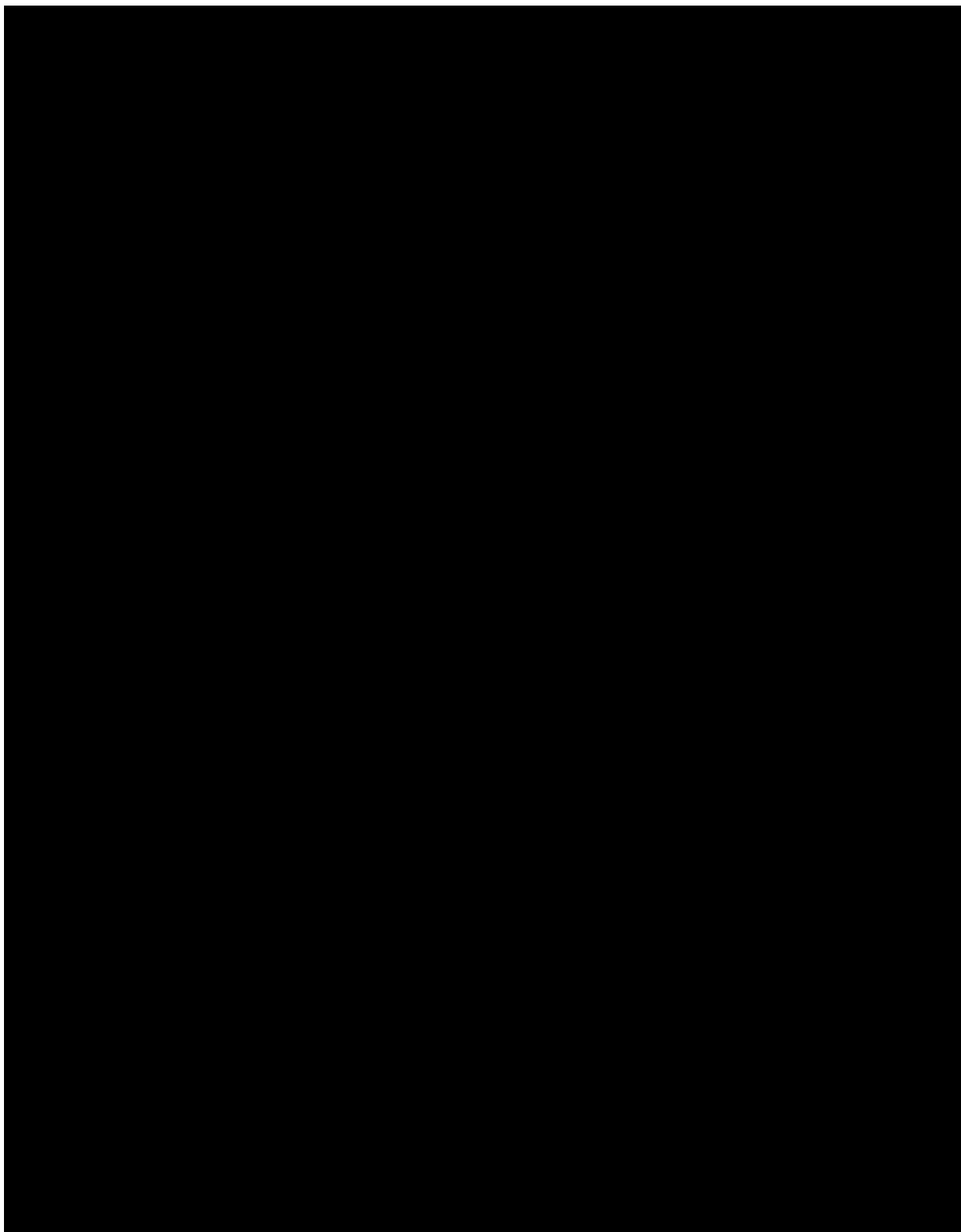


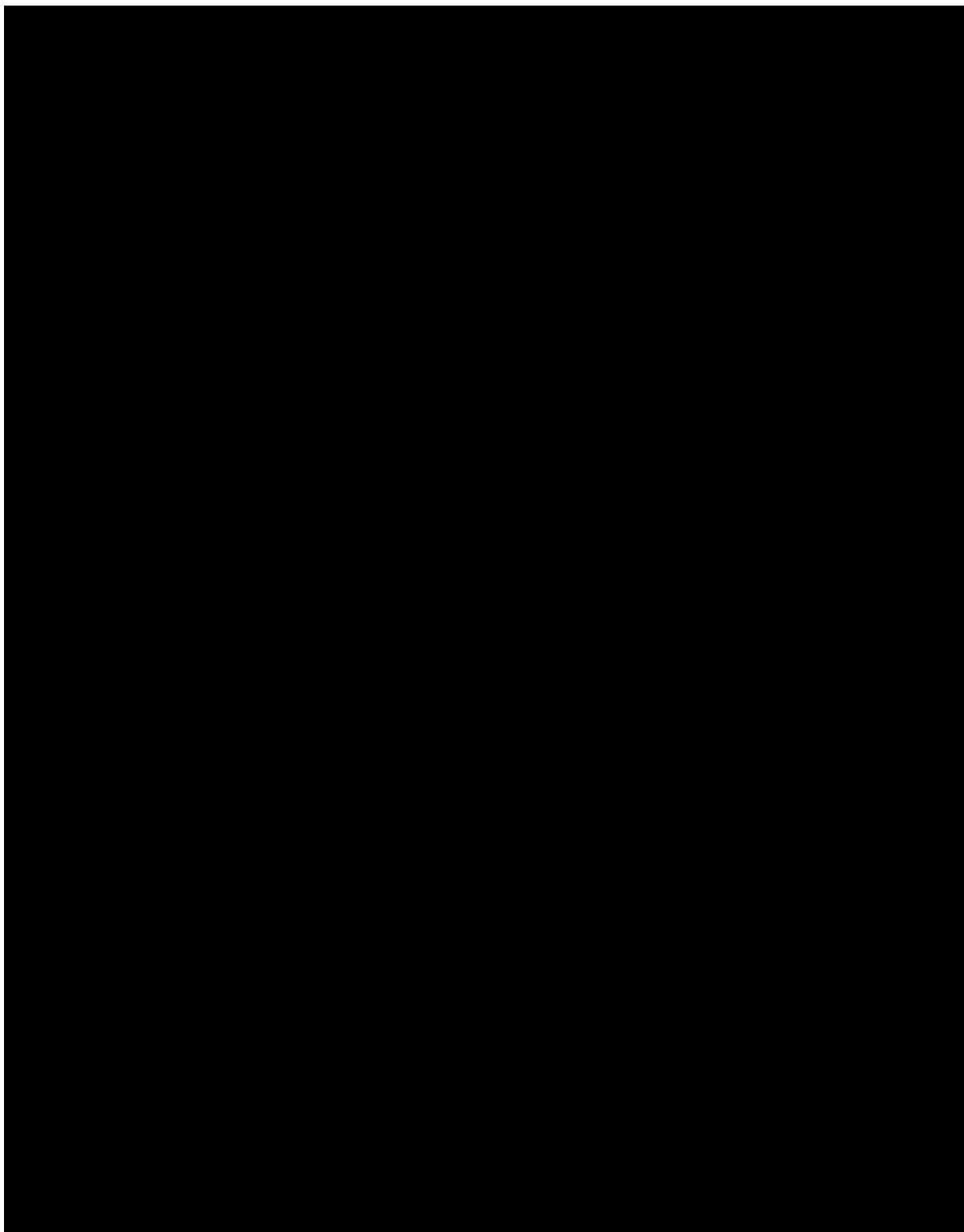


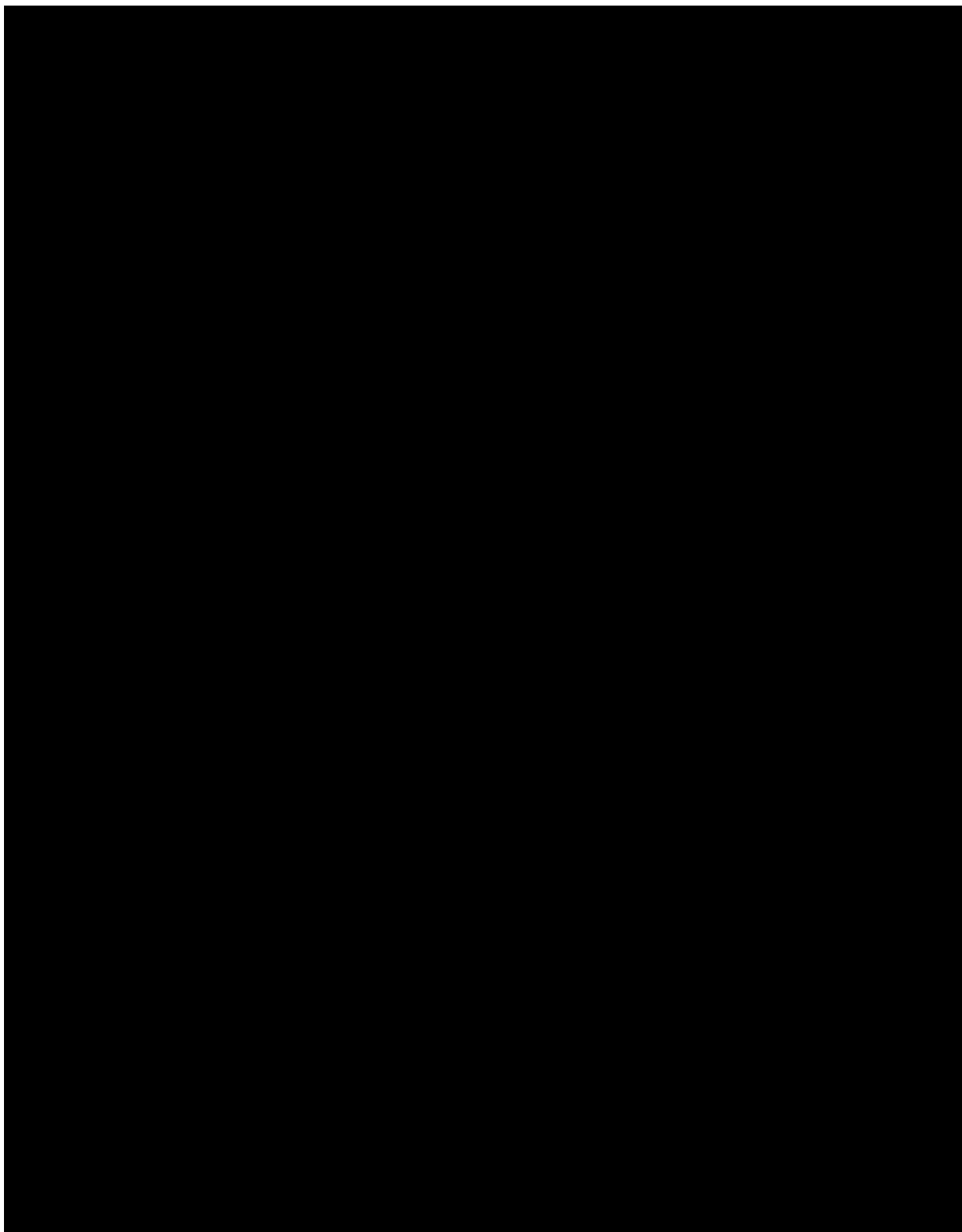


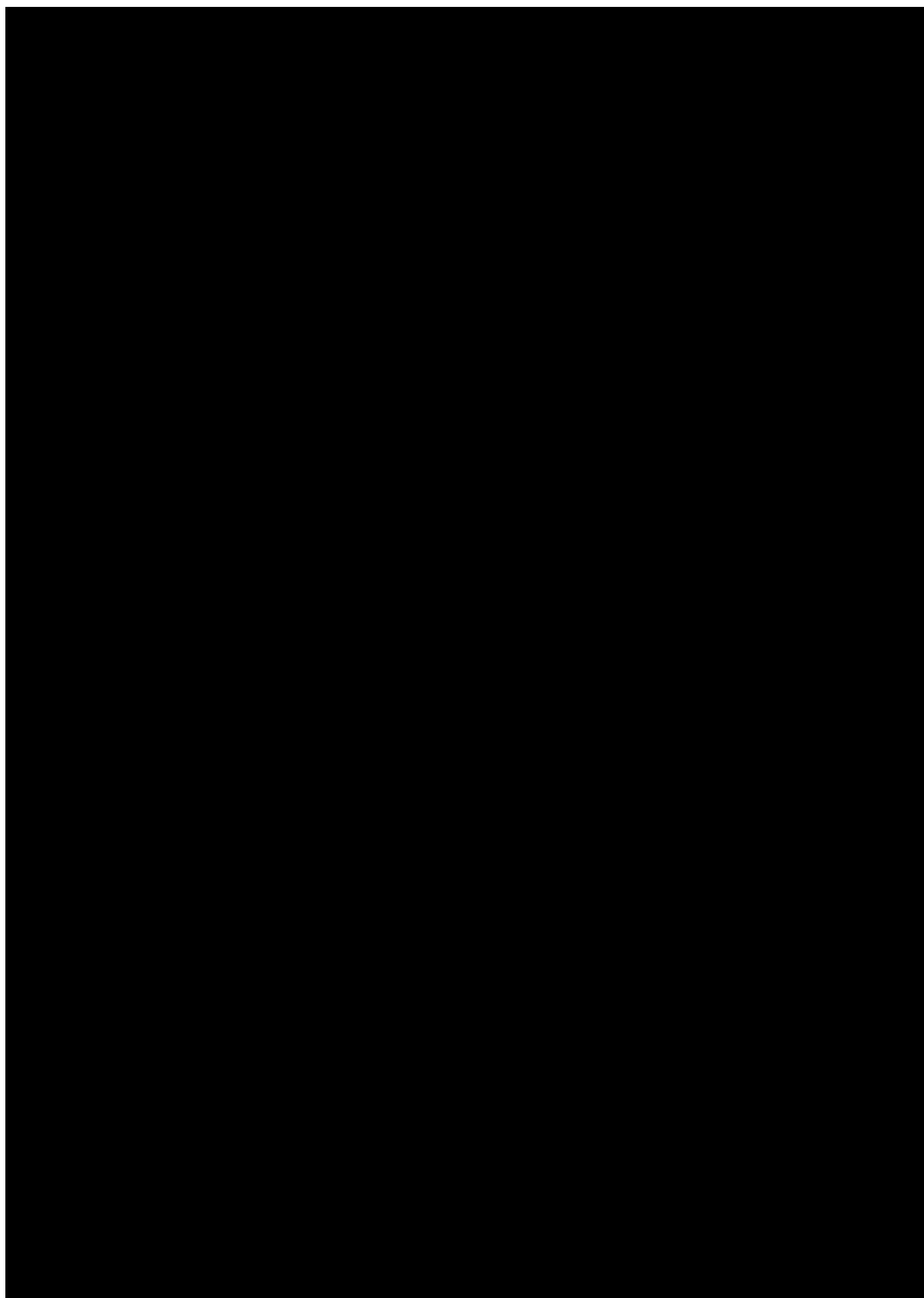


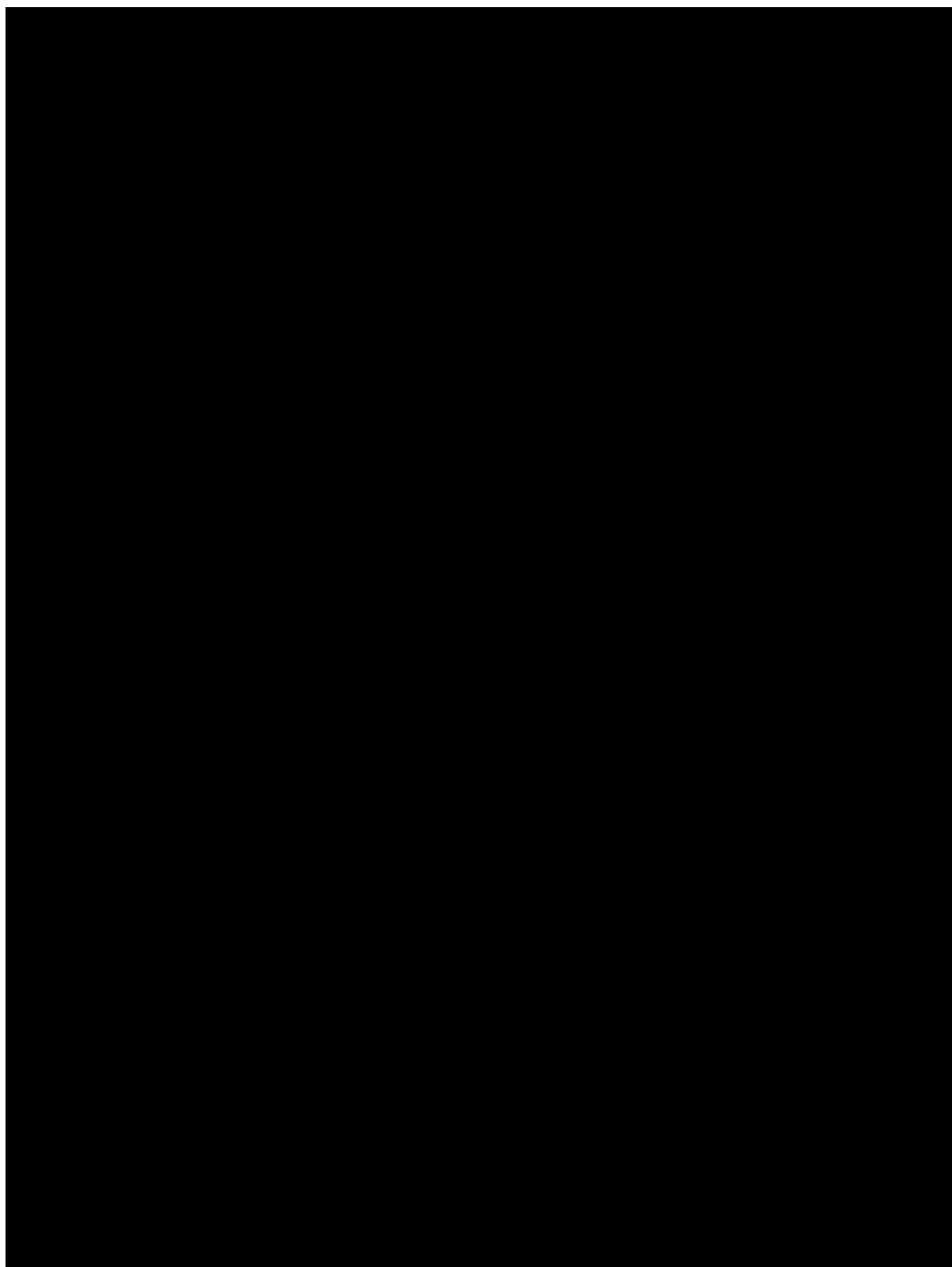




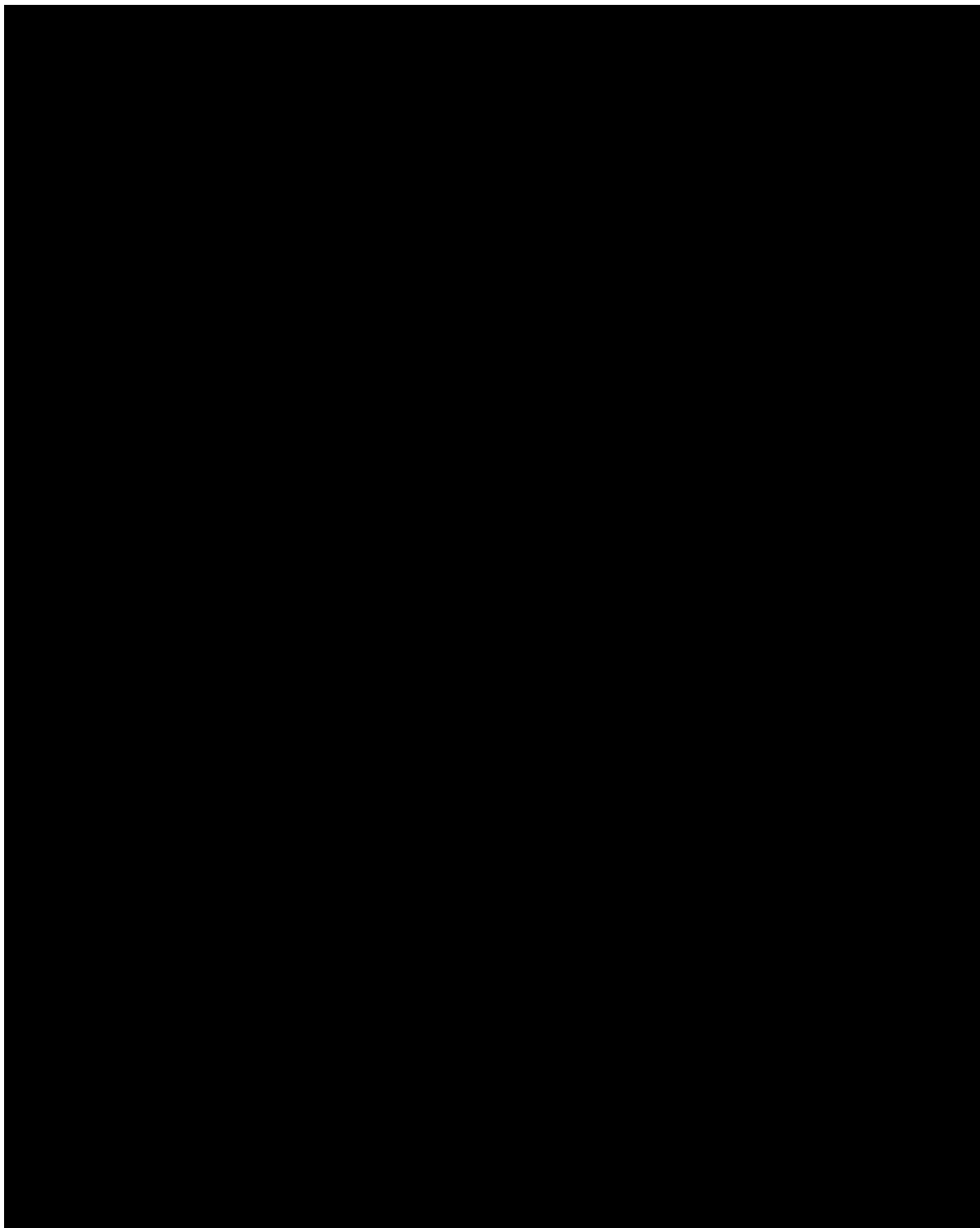


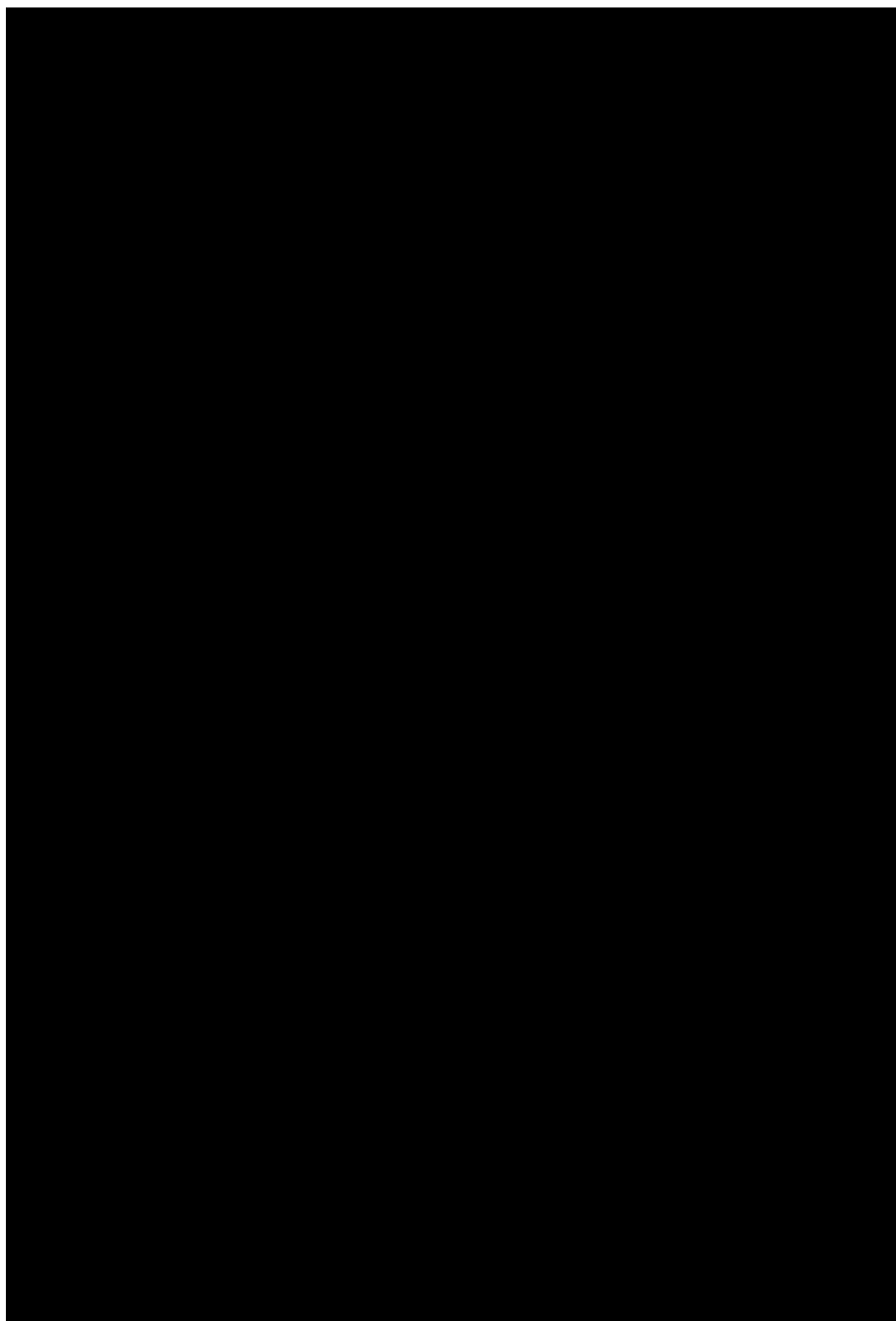


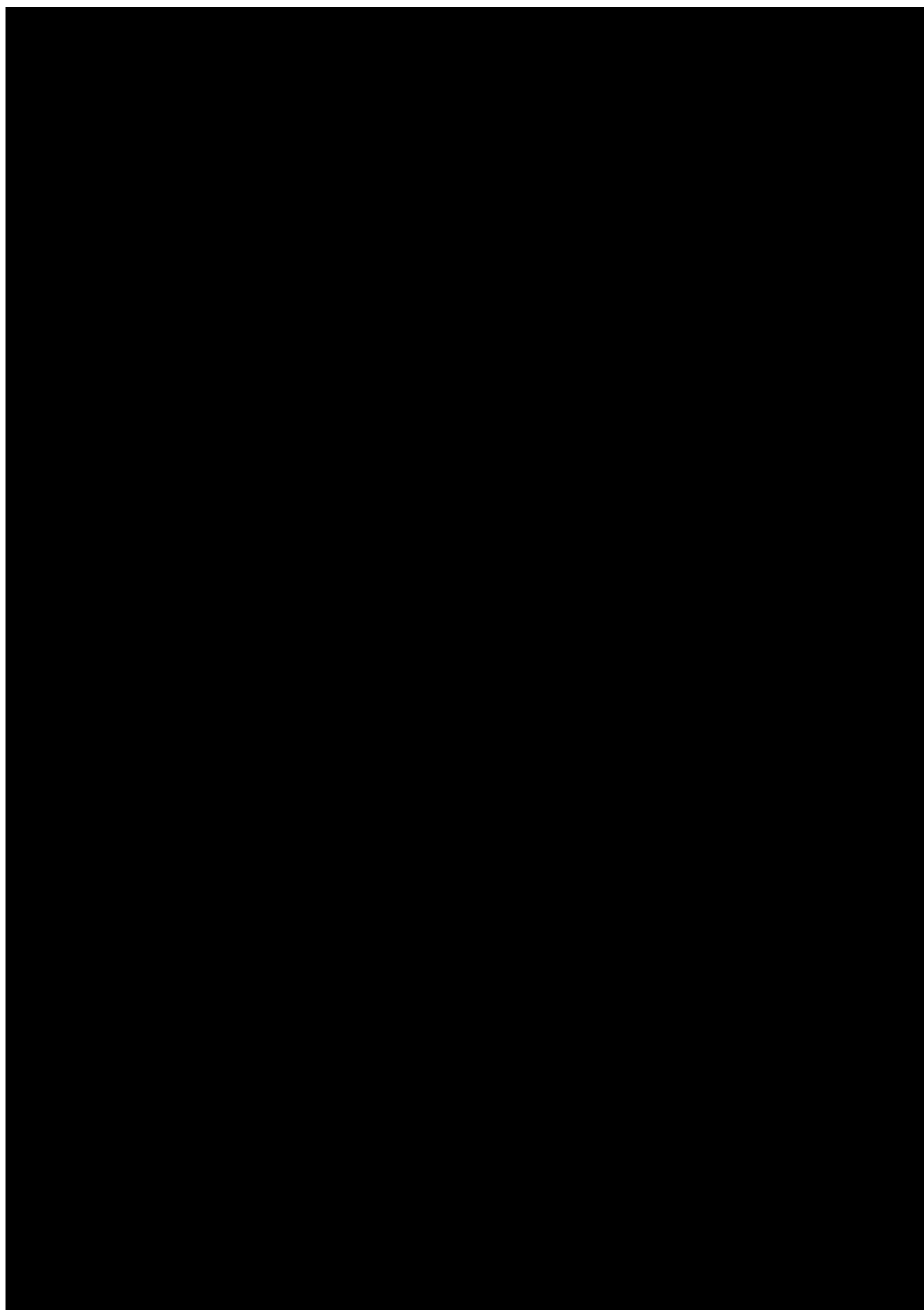




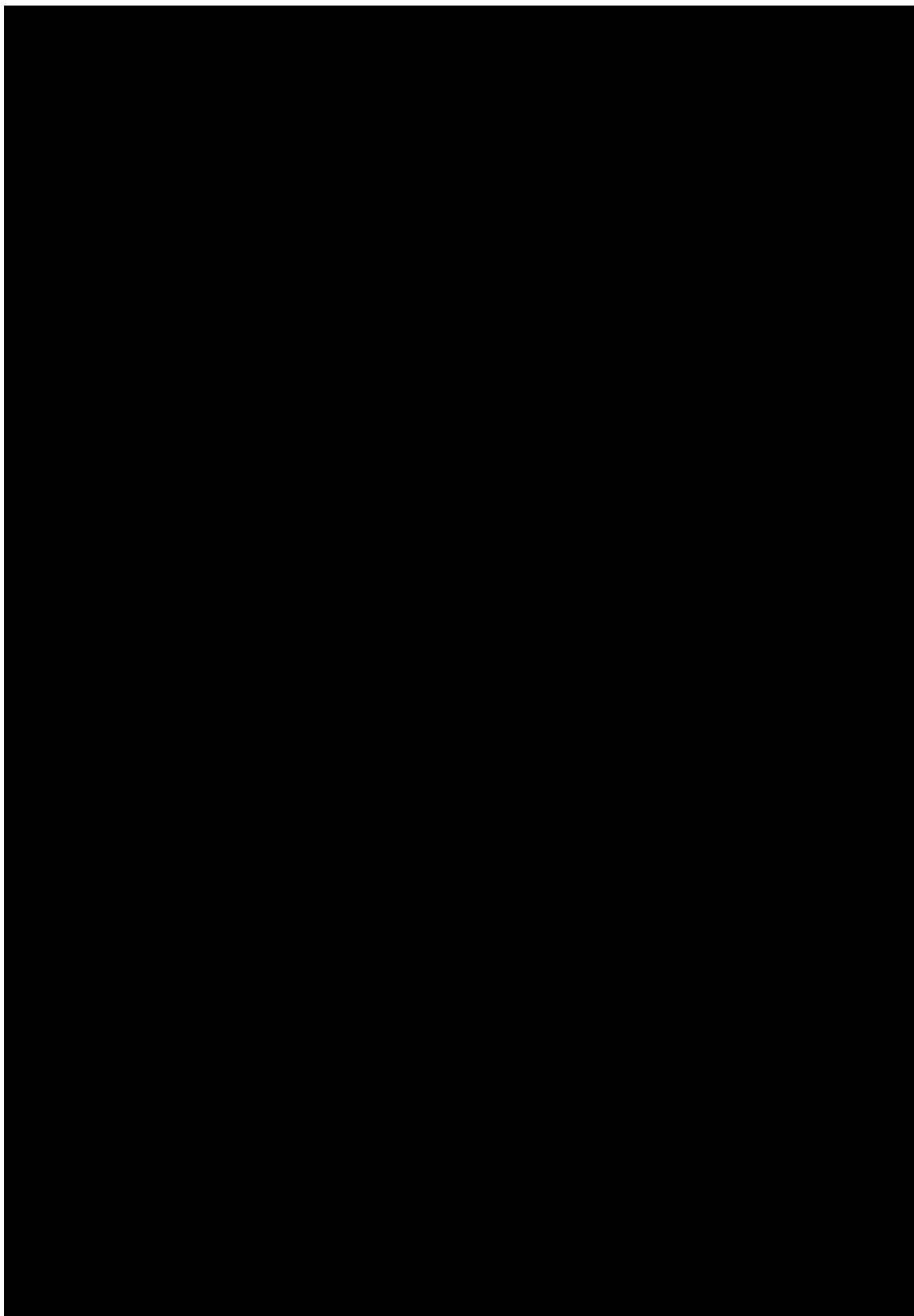
9.2.2. Ekspert 2

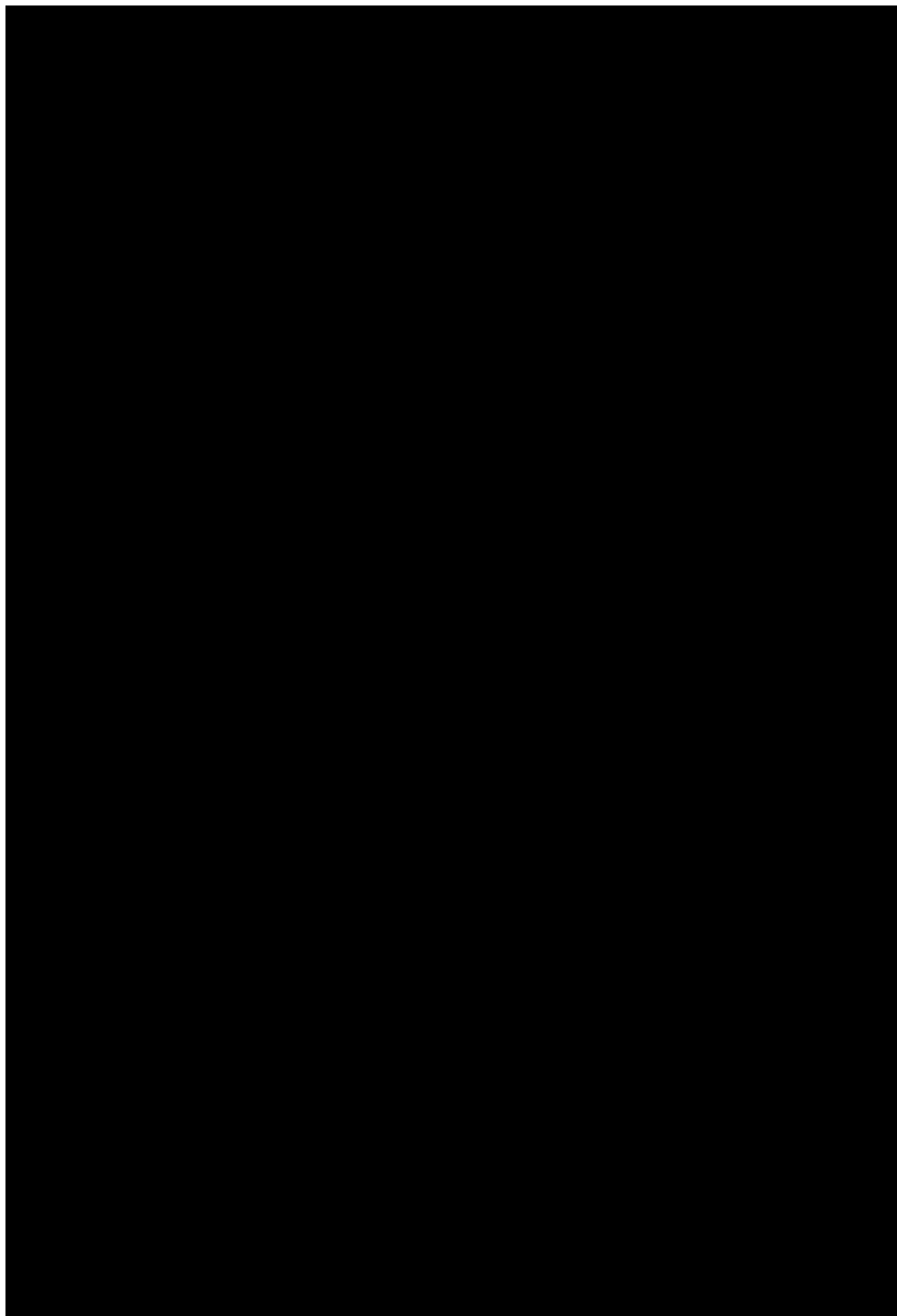


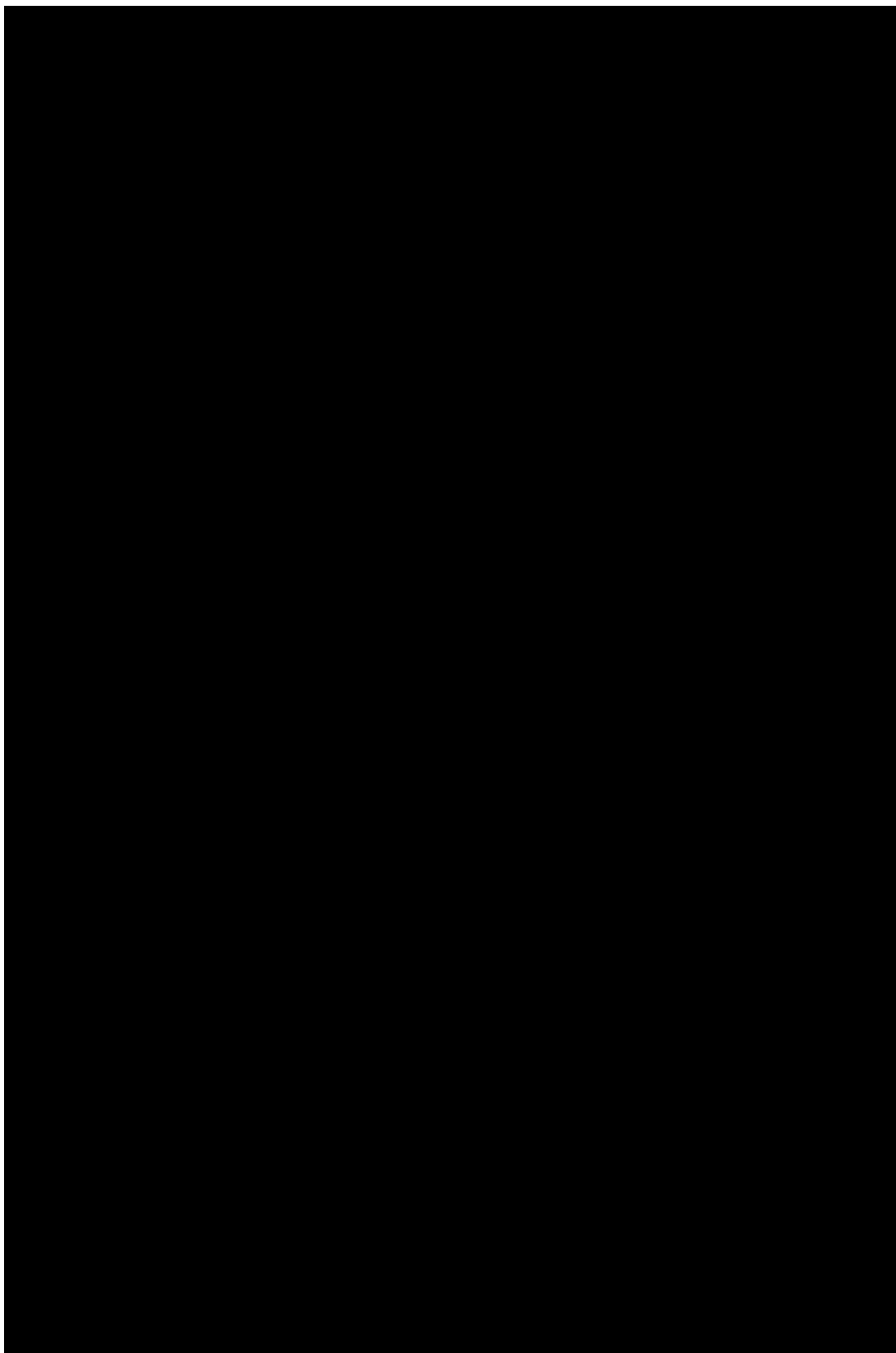


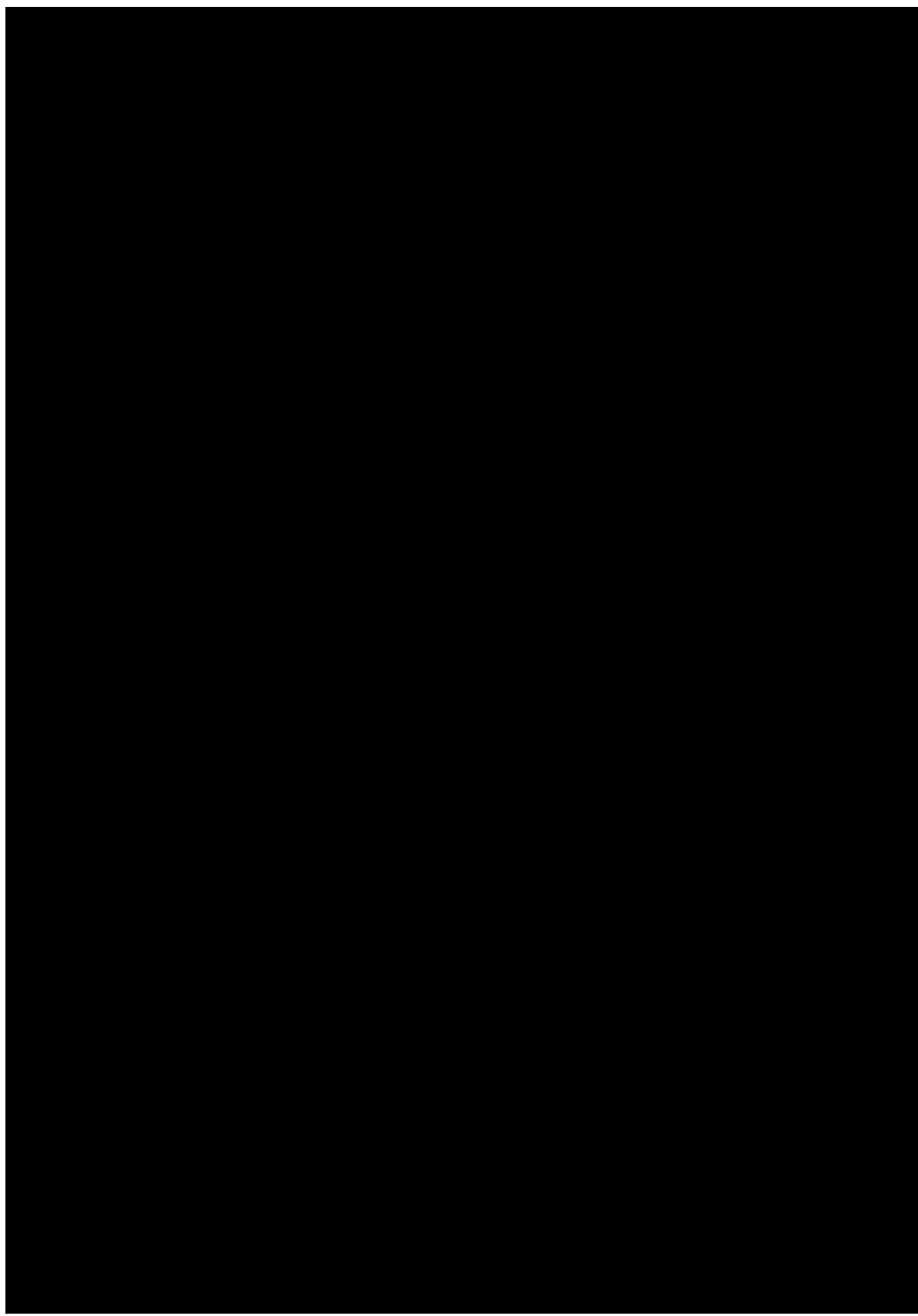


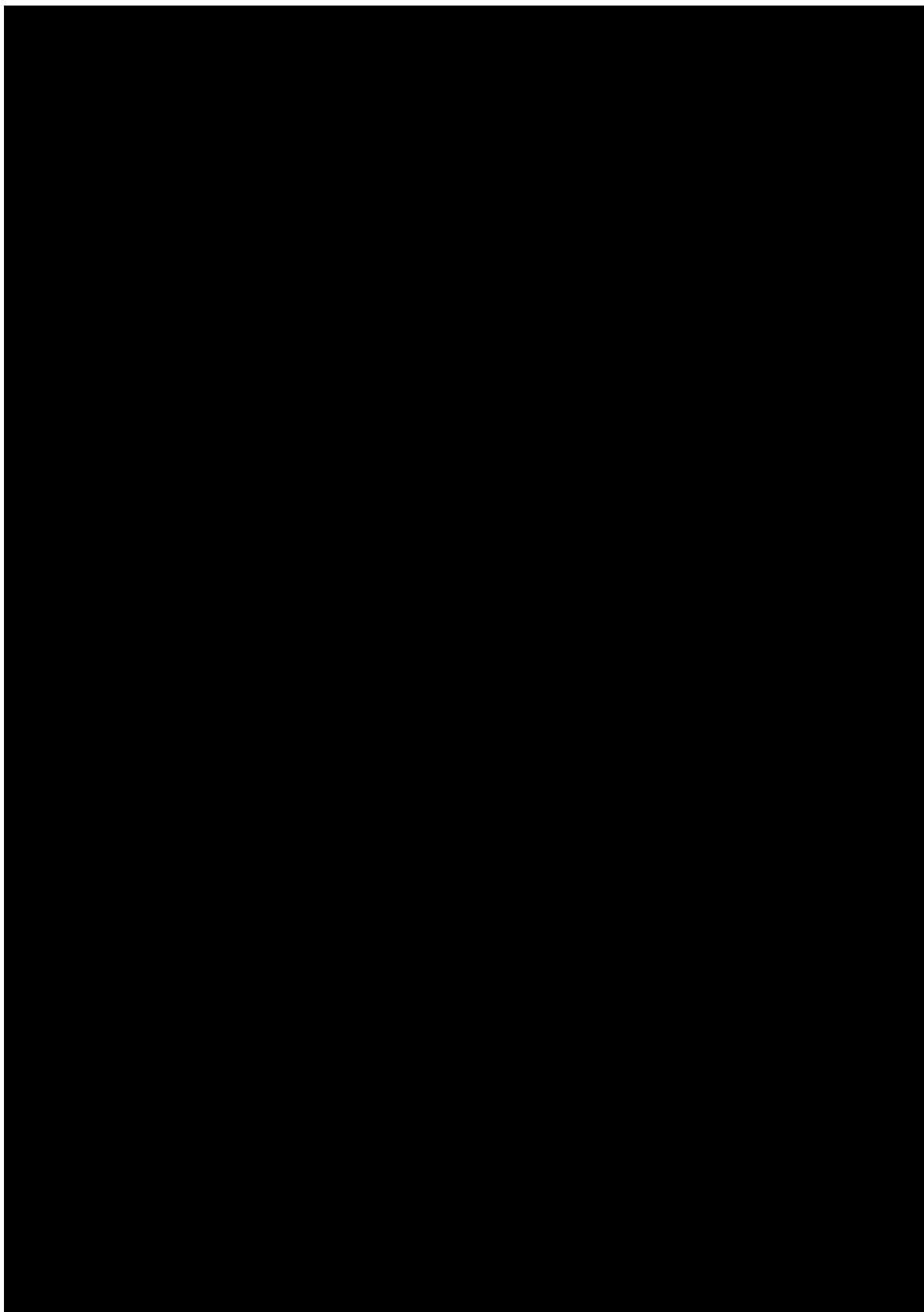


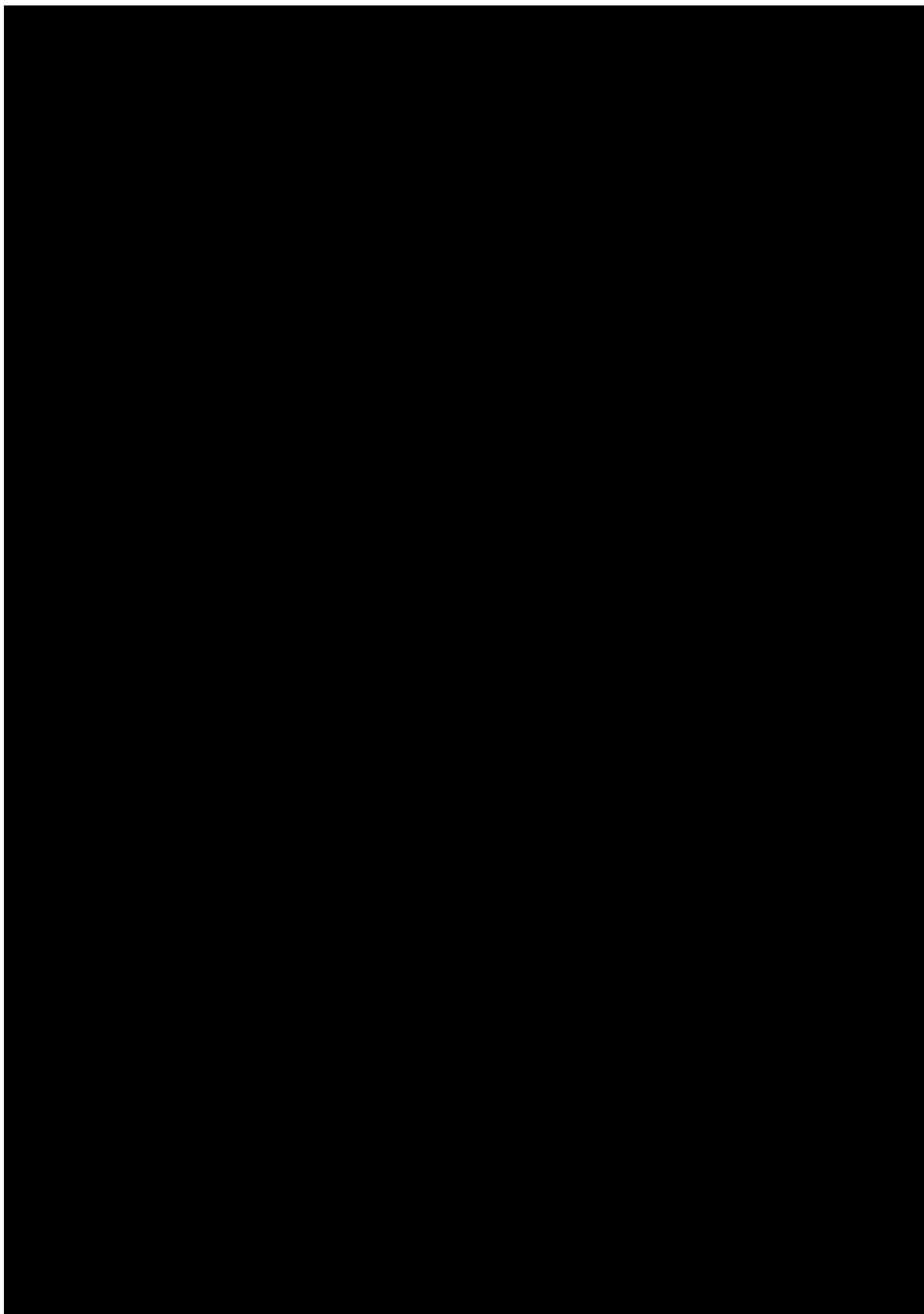






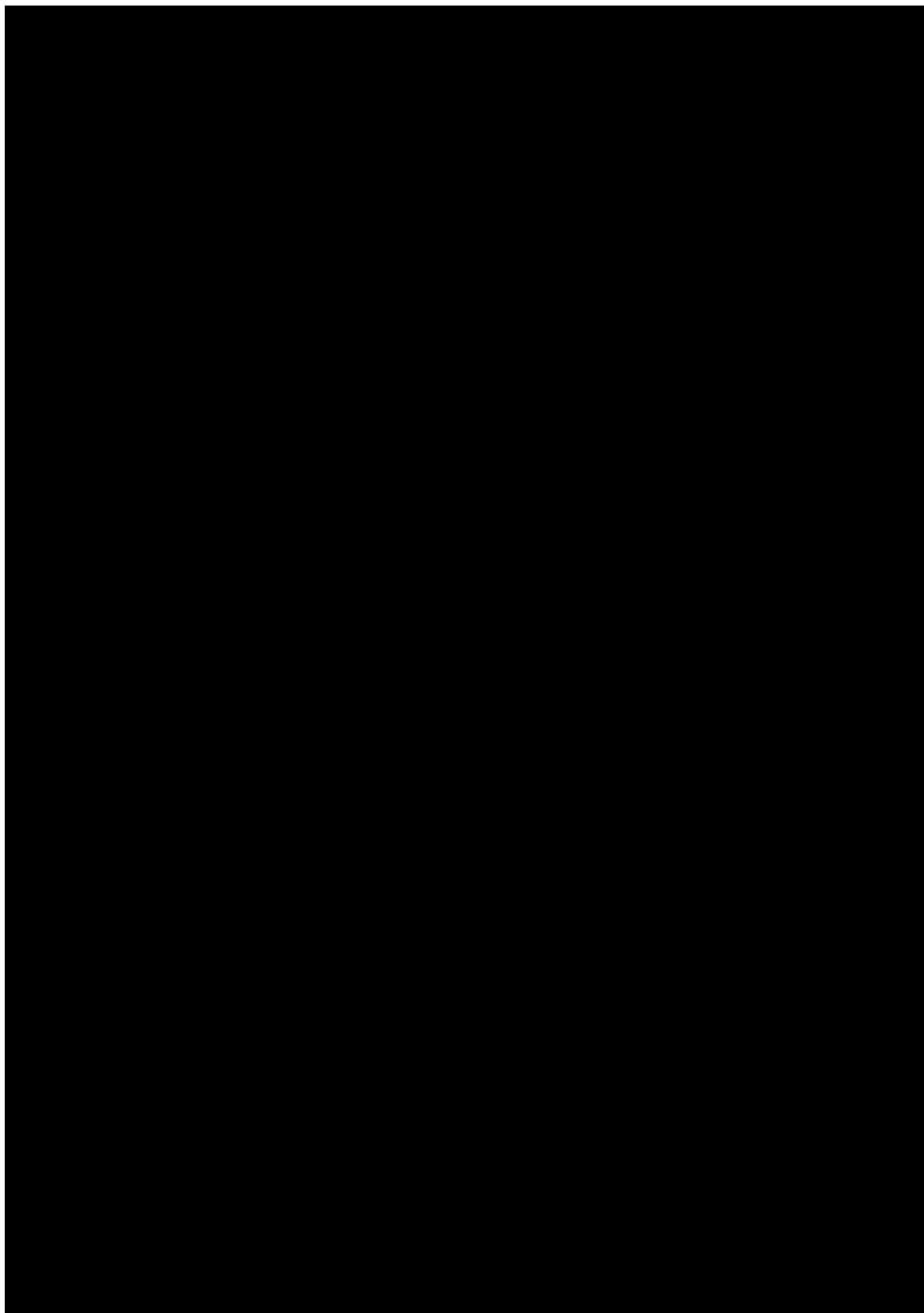






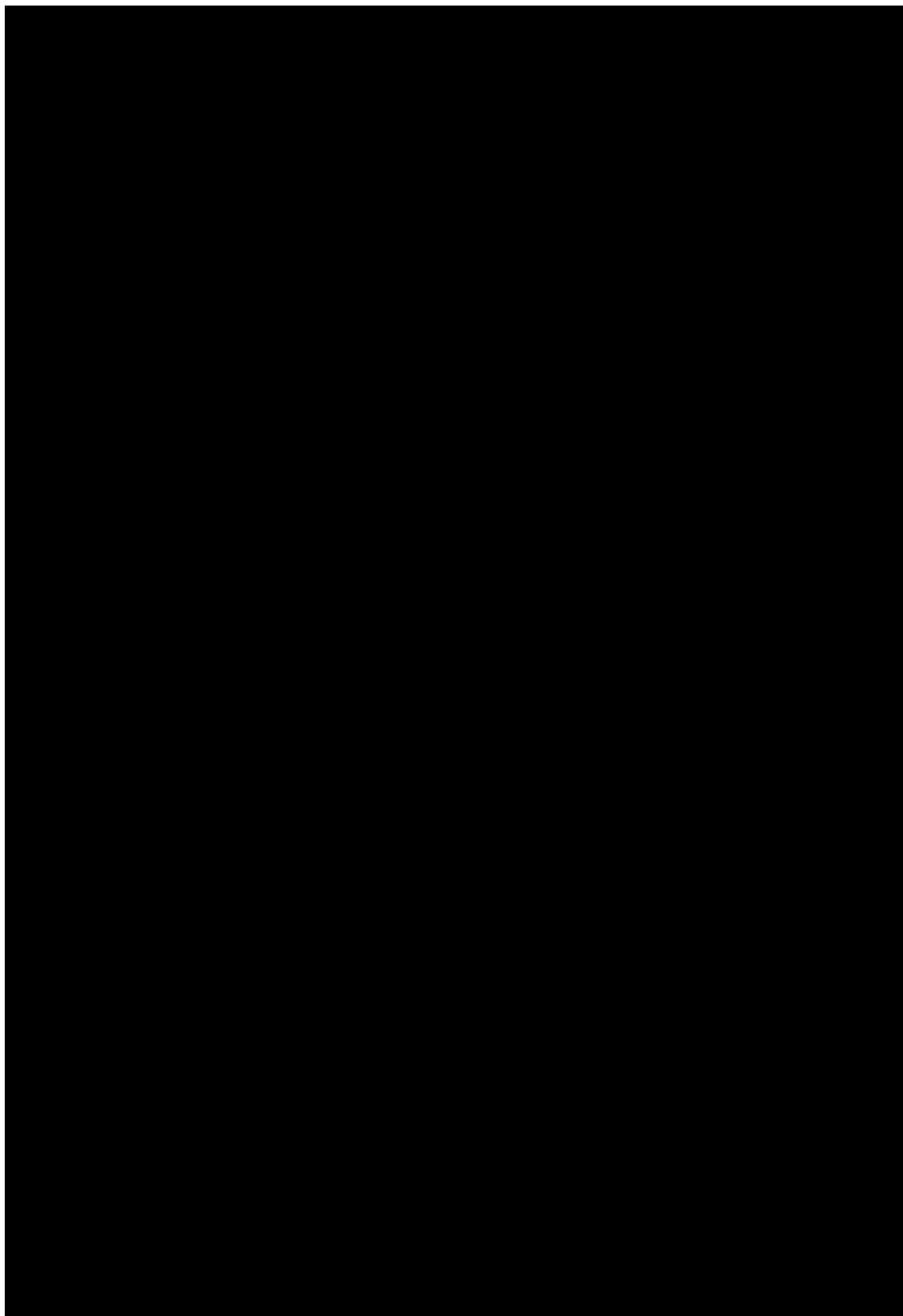
9.2.3. Ekspert 3

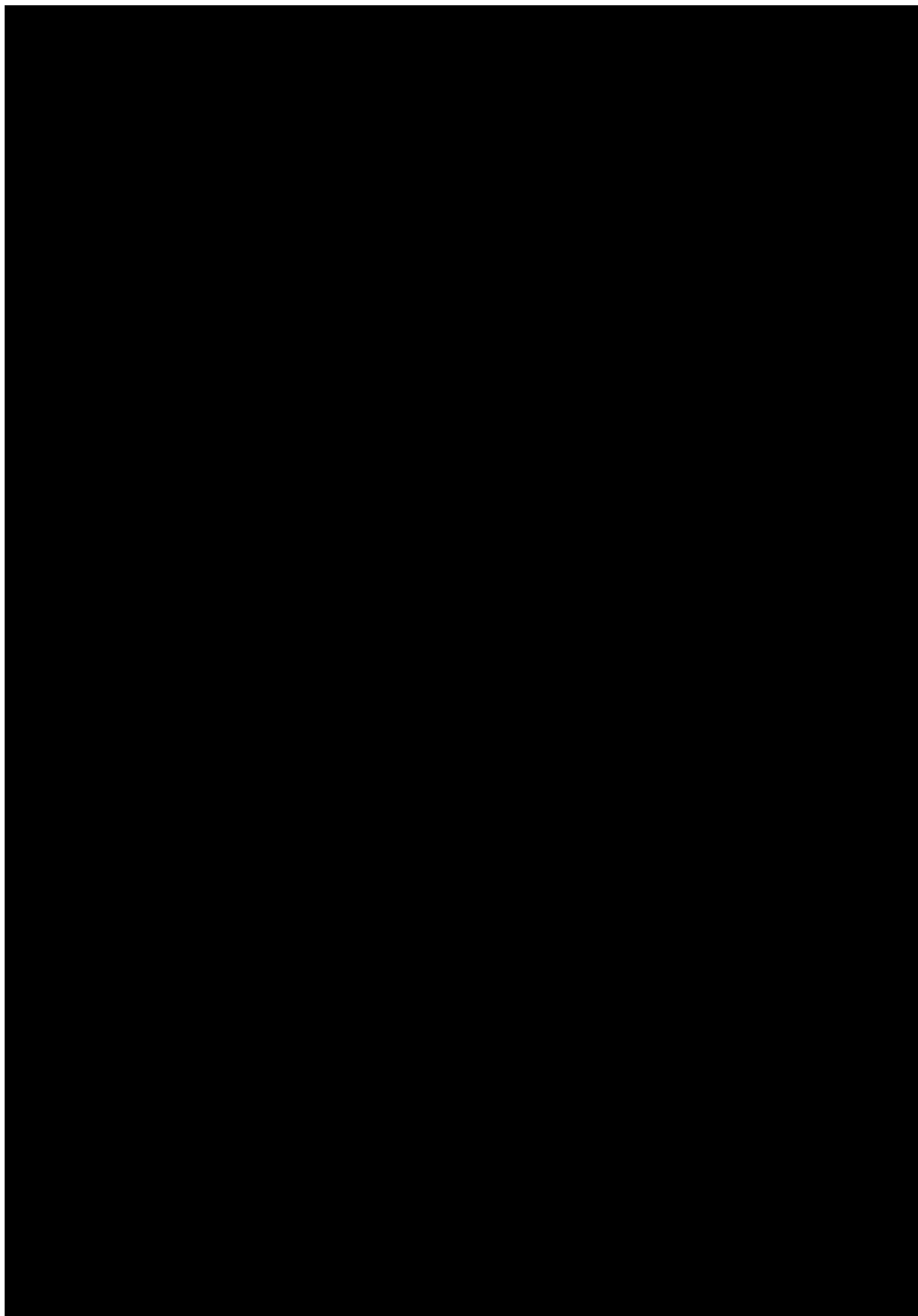


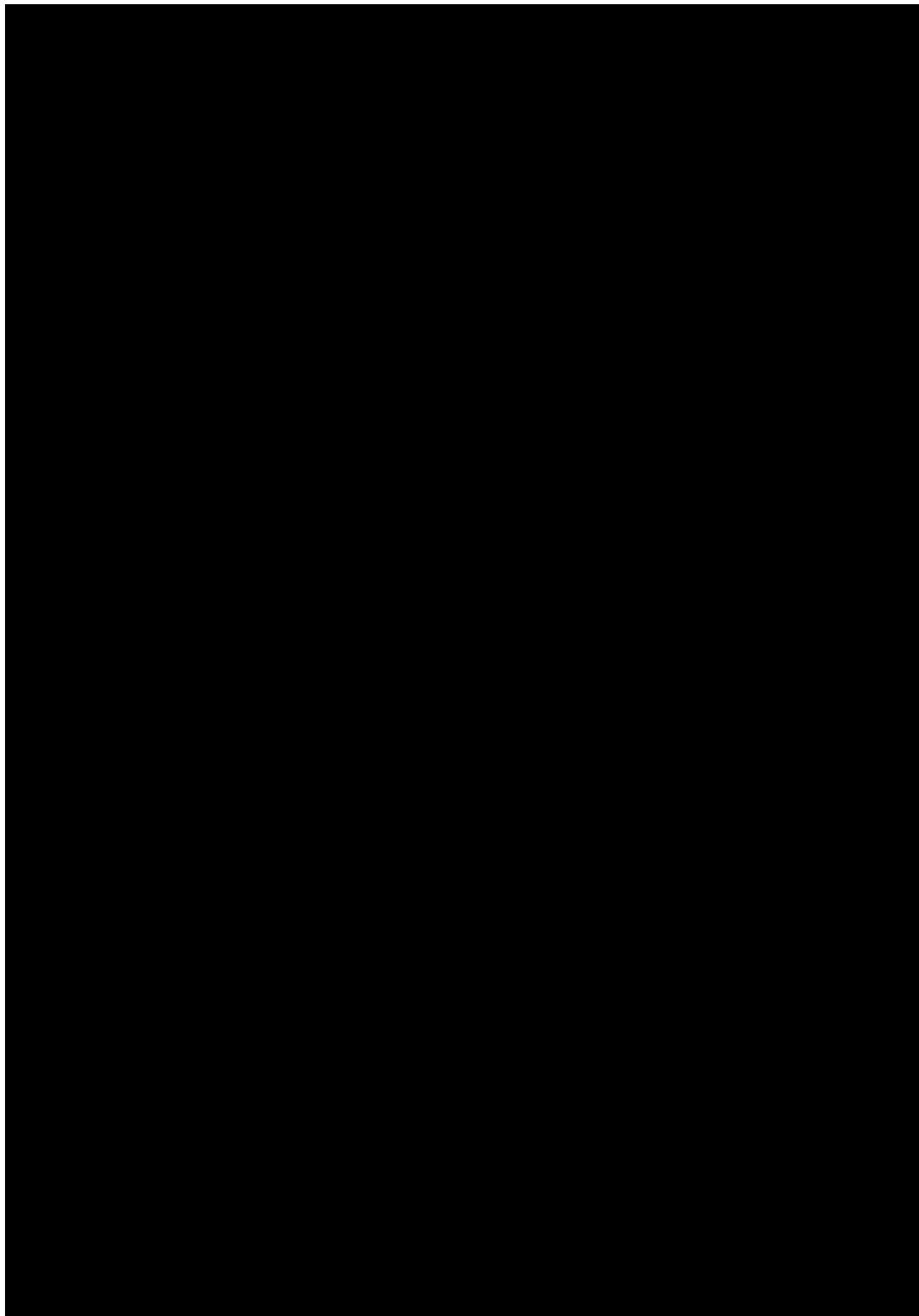






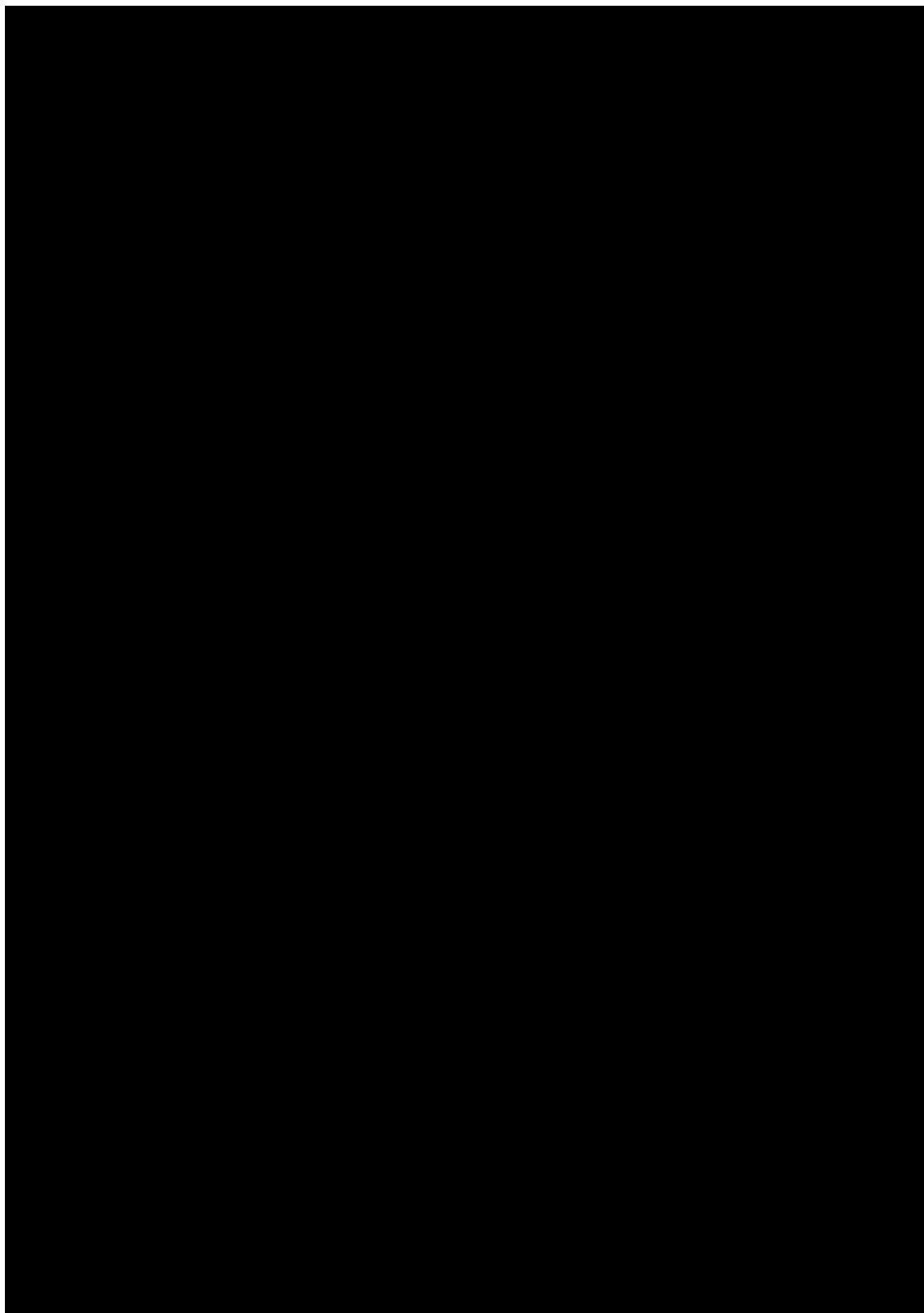












9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 26.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.6.3 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku...	21
Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala EDSS.....	24
Tabela 3. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (FS)	25
Tabela 4. Czynniki rokownicze w przebiegu MS	28
Tabela 5. Leczenie MS w Polsce w 2011 r.	33
Tabela 6. Liczba zrefundowanych opakowań leku Gilenya® narastająco od początku roku w latach 2013-2016.....	33
Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.46.	34
Tabela 8. Liczba chorych stosujących lek Gilenya® w poszczególnych miesiącach w latach 2013-2016	34
Tabela 9. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na SOT RRMS oraz RES RRMS, leczenie zaostrzeń/rzutów choroby oraz leczenie objawowe MS	41
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	60
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya®	74
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fingolimodu wydanych przez zagraniczne organizacje	80
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Avonex®	88
Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych.....	90
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Extavia®	92
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych.....	94
Tabela 17 Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy®	95

Tabela 18 Częstość występowania działań niepożądanych.....	96
Tabela 19. Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera [®]	98
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych.....	99
Tabela 21. Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone [®]	100
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych.....	101
Tabela 23. Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri [®]	104
Tabela 24. Częstość występowania działań niepożądanych.....	105
Tabela 25. Charakterystyka wybranych terapii lekowych wchodzących w skład BSC.....	109
Tabela 26. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem</i> <i>MZ</i>	160

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. Amato M., Ponziani G., Rossi F. i in., *Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability*, *Mult Scler* 2001, 7: 340-344
 3. Bodzioch M., *Nowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego u chorych z odosobnionym zespołem klinicznym na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego – omówienie propozycji ekspertów*, *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS)*, *Medycyna Praktyczna Neurologia* 2010/03
 4. Campbell E., Coulter E. H., Mattison P. G. i in., *Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review*, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2016; 97:141-51
 5. Cegielska J, Kochanowski J. *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. *Terapia* 2006, 171: 26-30
 6. Charakterystyka produktu leczniczego amantadyna (Viregyt[®] K); http://leki.urpl.gov.pl/files/Viregyt_K_kaps_100mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 7. Charakterystyka produktu leczniczego amitriptylina (Amitriptylinum VP[®]); http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP_tablpowl_25mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 8. Charakterystyka produktu leczniczego baklofen (Baclofen Polpharma[®]); <http://www.polpharma.pl/products/2016/06/spc-baclofen-polpharma-10-mg-25-mg-pl-24052016.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 9. Charakterystyka produktu leczniczego desmopresyna (Minirin Melt[®]); http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Minirin_melt_liof_x3.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 10. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya[®]); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (data dostępu 2016.12.13)
-

-
11. Charakterystyka produktu leczniczego fumaran dimetylu (Tecfidera[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 12. Charakterystyka produktu leczniczego gabapentyna (Gabapentin Teva[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/GabapentinTeva_kaps_300mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 13. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 14. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 15. Charakterystyka produktu leczniczego karbamazepina (Finlepsin[®]);
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Finlepsin200retardPRT.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 16. Charakterystyka produktu leczniczego metyloprednizolon (Meprelon[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Meprelon_250_1000.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 17. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 18. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone[®]); http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 19. Charakterystyka produktu leczniczego oksybutynina (Ditropan[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Ditropan_tabl_5.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 20. Charakterystyka produktu leczniczego peginterferon beta-1a (Plegridy[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 21. Charakterystyka produktu leczniczego pregabalina (Lyrica[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/Lyrica_kaps_wszystkie_cen.pdf (data dostępu 2016.12.13)
-

-
22. Charakterystyka produktu leczniczego sildenafil (Sildenafil Apotex®); http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/sildenafil_apotex_50mg_spc_0.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 23. Charakterystyka produktu leczniczego toksyna botulinowa (Dysport®); <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc27423/dysport-dokument.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 24. Charakterystyka produktu leczniczego tyzanidyna (Tizanor®); <http://leki.urpl.gov.pl/files/Tizanor4mg.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 25. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. Lancet 2002; 359:1221-1231
 26. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 2016.12.07)
 27. Hutchinson M. *Natalizumab therapy of multiple sclerosis*. Journal of Interferon and Cytokine Research 2010, 30 (10): 787-9
 28. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, *Spoleczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała Księga)*, ISBN 978-83-64054-68-6, Warszawa 2014
 29. Jones JL, Coles AJ, *New treatment strategies in multiple sclerosis*. Experimental Neurology 2010, 225 (1): 34-9
 30. Karatepe A., Kaya T., Gunaydin R. i in., *Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability*, International Journal of Rehabilitation Research 2011, 34: 290-298
 31. Karlińska I, Selmaj K *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym*. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2005; 39, 2: 125–33
 32. Kryteria rozpoznania SM Polska strona LDN http://www.ldn.org.pl/download/Kryteria_rozpoznania_SM.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 33. Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D, *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym*. Terapia 2007, (189): 50-3
-

-
34. Kurtzke J. F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)*, Neurology November 1983 vol. 33 no. 11 1444
 35. Losy J, Tokarz-Kupczyk E, Wyglądalska-Jernas H. *Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry 2007
 36. Losy J., Tokarz-Kupczyk E., Wyglądalska-Jernas H., *Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry 2010
 37. Losy J. *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego*. Aktual. Neurol. 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
 38. Łabuz-Roszak B., Kubicka-Bączek K., Pierzchała K i in., *Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi*, Psychiatria Polska 2013, XLVII (3): 433-442
 39. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
 40. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann. Neurol. 2001; 50: 121-127
 41. Mirowska Guzel D, Członkowska A, *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*. Terapia 2007, 189: 46-9
 42. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, *Multiple sclerosis in adults: management*. Clinical Guideline Published: 8 October 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-management-of-multiple-sclerosis-in-primary-and-secondary-care-35109816059077> (data dostępu 2016.12.13)
 43. NIHR Horizon Scanning Centre, *Daclizumab High Yield Process for relapsing forms of multiple sclerosis – first or second line*, 2014
-

-
44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.
 45. Opara J., Jaracz K., Broła W., *Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2006, 40 (4): 336-341
 46. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*, Wiadomości lekarskie, 2009, LXII,1; 37-41
 47. Polman Chris H., Stephen C., i in., *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*, ANN NEUROL 2011;69:292–302
 48. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L.C. i wsp.: *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann. Neurol. 1983; 13: 227-231
 49. Potemkowski A. *Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
 50. Potemkowski A., *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna*, Aktualn Neurol 2009, 9 (2), p. 91-97
 51. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozsianego – zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
 52. Rejda K. *Terapie modyfikujące przebieg SM*. Manager Apteki 2010, 1
 53. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 54. Rzepiński Ł. Wawrzyniak S., Niezgodzińska-Maciejek A., i in., *Macierzyństwo w stwardnieniu rozsianym – fakty i mity*, Aktualn Neurol 2013, 13(1), p. 31-34
-

-
55. Schumacher G.A., Beebe G.W., Kibler R.F. i wsp.: *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 1122: 552-568
 56. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
 57. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
 58. *Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na z lat 2013-2016* <http://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/> (data dostępu: 23.03.2017 r.)
 59. Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. *Patogeneza stwardnienia rozsianego*. Polski Przegląd Neurologiczny 2005, 1(3): 92-8
 60. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <https://www.msif.org/> (data dostępu 2016.12.13)
 61. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia
 62. Strona internetowa narodowego towarzystwa stwardnienia rozsianego w Stanach Zjednoczonych <http://www.nationalmssociety.org/> (data dostępu 2016.12.13)
 63. Strona internetowa narodowego towarzystwa stwardnienia rozsianego w Stanach Zjednoczonych, *Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL)-54 Instrument*, http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQOL54_995.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 64. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego; <https://www.ptsr.org.pl/pl/> (data dostępu 2016.12.13)
 65. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 2079-2083
 66. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual*,
-

http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-A-User-s-Manual.pdf, (data dostępu 2016.12.13)

67. Zaborski J, Członkowska A. *Stwardnienie rozsiane - próby leczenia aktywnych postaci choroby*. TERAPIA 2000, 96: 41-7
68. Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
69. Ziółkiewicz J., Kaźmierski R., *Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego*, Neuroskop 2011(13): 112-119
70. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
71. Wattjes M., Rovira A., Miller D. i in., *MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients*, Nat Rev Neurol 2015, 11: 597-606

Wytyczne i rekomendacje

72. AAN, American Academy of Neurology, *Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*, Neurology 2002, 58: 169-178
 73. ABN, Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009, 1-5
 74. AIAQS and FEM/Cemcat, *The clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group*, Generalitat de Catalunya, 2012
 75. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Final Recommendation. Fingolimod (Gilenya®)*, CDEC 2011, 1-6
 76. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, 2013, CADTH Therapeutic Review Vol.1: (2c), 1-22
 77. CEMCat, Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya, Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms*, 2011
-

-
78. EFNS, Sellebjerg F., Barnes D., Filippini G. i in., *Acute relapses of multiple sclerosis*, European Handbook of Neurological Management, 2011, 1(2) 411-419
 79. EMSP, European Multiple Sclerosis Platform, *Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus Paper*, 2008, 1-35
 80. HAS, Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 25 mai 2016. Gilenya 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées unidoses perforées B/7 (CIP: 3400941778537)*, 2016, 1-41
 81. HAS, Haute Autorité de Santé, *Transparency committee opinion. Gilenya 0,5 mg, hard capsules, perforated unit dose blister packs B/7 (CIP code: 417 785-3)*, 2011, 1-14
 82. IMDH, Isle of Man Department of Health, *Gilenya® (fingolimod). Recommendation 06/13*, 2014, 1-10
 83. NHS, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, NHS England/D04/P/b, 2014
 84. NHS, National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis*, 2013, 1
 85. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 254*, 2012, 1-53
 86. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf>, November 2003
 87. NMSS, National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society, *Disease Management Consensus Statement. Treatment Recommendation for Physicians, National Multiple Sclerosis Society, 2007, 1-8*
 88. Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w zakresie możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie
-

stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”

89. Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya® (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.
 90. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document*, Fingolimod, capsule, 0,5 mg, Gilenya®, March 2011, 1-8
 91. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozlanego - zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
 92. Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)”
 93. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
 94. Rekomendacja nr 27/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej we wskazaniu stwardnienie rozlane poprzez włączenie rozpoznania stwardnienie rozlane (kod ICD-10: G35) do wykazu nieuleczalnych, postępujących, ograniczających życie chorób nowotworowych i nienowotworowych, w których są udzielane świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej” jako świadczeń gwarantowanych w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej
 95. Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po
-

-
- niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
96. Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”
97. Rekomendacja nr 48/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml; w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
98. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu
99. Rekomendacja nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
100. Rekomendacja nr 115/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox, toksyna botulinowa typu A, 100 jednostek (900 kD), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. z proszkiem, we wskazaniu nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)”
101. Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan
-

-
- glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy
102. Rekomendacja nr 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, oraz Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
103. Rekomendacja nr 172/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”
104. Rekomendacja nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 240 mg, 56 kaps., Tecfidera, fumaran dimetylu, kapsułki dojelitowe twarde, 120 mg, 14 kaps.; we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”
105. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya[®]), SMC No. (992/14), 2014, 1-11*
106. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya[®]), SMC No. (1038/15), 2015, 1-11*
107. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Resubmission. Fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya[®]). SMC No. (763/12), 2012, 1-12*
-