



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 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 03.07.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 3 lipca 2019 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.18.2019.AS.20 Pierwotnie analiza została zakończona 13 sierpnia 2018 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

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	9
— Cel analizy	15
— Metodyka	15
— 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	23
3.4.1. Przebieg naturalny, objawy i powikłania	23
3.4.2. Rokowanie i czynniki rokownicze	29
3.4.1. Monitorowanie postępu choroby	30
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	34
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	36
3.6.1. Wytyczne kliniczne	37
3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT	59
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	72
3.7. Wybór populacji docelowej	74
— Interwencja – fingolimod	77

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fingolimodu	81
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	81
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji	81
Komparatory	87
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	87
5.2. Interferon beta	90
5.2.1. Interferon beta-1a	90
5.2.2. Interferon beta-1b	91
5.3. Peginterferon beta-1a	93
5.4. Fumaran dimetylu	95
5.5. Octan glatirameru	96
5.6. Teryflunomid	97
Efekty zdrowotne	98
Rodzaj i jakość dowodów	100
Kierunki analiz	101
8.1. Analiza kliniczna	101
8.2. Analiza ekonomiczna	103
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	104
Załączniki	105
9.1. Badanie ankietowe	105
9.1.1. Ekspert 1 – ██████████	105

9.1.2. Ekspert 2 – [REDACTED]	106
9.1.3. Ekspert 3 – [REDACTED]	107
9.1.4. Ekspert 4 – [REDACTED]	108
9.2. Program lekowy – załącznik B.29	110
9.3. Program lekowy – załącznik B.46	124
9.4. Projekt Programu lekowego	135
9.5. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	146
Spis tabel	147
Bibliografia	148

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
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARN	ang. <i>acute retinal necrosis</i> – ostra martwica siatkówki
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BLCS	ang. <i>Bladder Control Scale</i> – skala kontroli czynności pęcherza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD4	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
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
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EAN	ang. <i>European Academy of Neurology</i> – Europejska Akademia Neurologii
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozсіяnego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
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

Skrót	Rozwinięcie
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatirameru
GCN	ang. <i>granule cell neuropathy</i> – neuropatia komórek ziarnistych
Gd (+)	ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
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
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
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 rozlanym
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 rozlane
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego
MSQL	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym
MSQoL-54	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life MSQOL-54</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym - 54
MZ	Minister Zdrowia
NAT	natalizumab
NEDA	ang. <i>no evidence of disease activity</i> – brak aktywności choroby
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
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

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozlanego
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RES RRMS	
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozlanego
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
SOT RRMS	
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozlanego
SSS	ang. <i>Sexual Satisfaction Scale</i> – skala satysfakcji seksualnej
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WPW	wzrokowe potencjały wywołane

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) dla leku Gilenya® (FIN, fingolimod) stosowanego w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*), o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) 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 (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

WYNIKI

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną, której etiologia nie została w pełni poznana. W klasyfikacji ICD-10¹ choroba ta jest oznaczana kodem G.35.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

⊕

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 odbywa się w ramach 2 programów lekowych.

- ⊕ 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* (dalej zwany *Programem lekowym B.46*), w ramach którego finansowany jest fingolimod oraz natalizumab;
- ⊕ programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35) – Załącznik B.29* (dalej zwany *Programem lekowym B.29*), w ramach którego stosowane są: interferon beta, fumaran dimetylu, octan glatirameru, pegylowany interferon beta-1a, teryflunomid oraz alemtuzumab.

Chorzy leczeni są także poza programami lekowymi, stosowana jest wówczas terapia z wykorzystaniem najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*), należy jednak zaznaczyć, iż jest to tylko terapia paliatywna, bez wpływu na aktywność rzutowo-remisyjną choroby.

² ang. [REDACTED]

Wybór populacji docelowej

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

³ an [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]⁴.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie fingolimod podawany doustnie w dawce 0,5 mg/dobę, 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:

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

⁴ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych

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. 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 umożliwia 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.

W ramach wstępnego przeglądu, odnaleziono badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe *TRANSFORMS*, porównujące FIN vs IFN beta. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. Do badania włączano szeroką grupę chorych na RRMS, zarówno leczonych, jak i uprzednio nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. W dodatkowych publikacjach do tego badania oceniano podgrupy chorych uprzednio

leczonych z wysoką aktywnością choroby oraz nieleczonych (I linia leczenia) z postacią RES RRMS.

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.

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.

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 *Wytocznych AOTMiT*.

Problem zdrowotny

3.1. Definicja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną, której etiologia nie została w pełni poznana [49]. W klasyfikacji ICD-10⁵ 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) [23, 29].

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 [29].

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 (zmiana Gd (+)) w obrazach MRI⁶ mózgu lub

⁵ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

⁶ ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

znaczącym zwiększeniem liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [50].

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 [29].

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*) [31]. 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 [49].

3.2. Etiologia i patogeneza

Istotę stwardnienia rozlanego stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego [5]. 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 [26].

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 [6].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej mają znaczenie geny wrażliwości i odporności na MS powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [6].

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 włókienkowego oraz utraty aksonów. Uszkodzenia występują w postaci ognisk rozrzuconych różnorodnie w OUN i doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [6].

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 [23].

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 przedstawiciele 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 [33].

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 [45].

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 [30];
- ⊕ 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 [24].

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 [41].

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 [40]. 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 rozlanego:

- ⊕ przylegające do kory mózgowej;
- ⊕ okołokomorowe;
- ⊕ podnamiotowe;
- ⊕ w rdzeniu kręgowym [4].

Nie liczy się ognisk, powodujących deficyt neurologiczny, umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [4].

Rozsianie 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 [4].

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 [34].

3.3.1. Kryteria rozpoznania

Najbardziej rozpowszechnionymi kryteriami są kryteria diagnostyczne opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [28]. 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 rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Devica czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia) [53].

Obecnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są zrewidowane kryteria McDonalda z 2017 roku. Publikacja nowej wersji kryteriów McDonalda potwierdza ważność pierwotnych kryteriów z 2001 roku oraz ich aktualizacji z 2005 i 2010 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 rozlanym) [52, 53].

Aktualizacja z 2017 roku miała na celu uproszczenie oraz doprecyzowanie kryteriów diagnostycznych, pozwalając na wcześniejsze rozpoznanie SM (w przypadku wystąpienia prawdopodobieństwa rozpoznania na podstawie kryteriów z 2010 roku) oraz zmniejszenia

ryzyka błędnej diagnozy. Według opinii ekspertów wprowadzone modyfikacje kryteriów mogą mieć w przyszłości wpływ na rekrutację oraz interpretację wyników badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych [52].

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 kryteriach w 2010 roku wprowadzono definicję zmian rozlanych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu MRI (opisanych wcześniej) [24].

Zmodyfikowane kryteria McDonalda z 2017 r. stanowią obecną praktykę diagnostyczną również w Polsce (stanowią główne kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego w aktualnie obowiązujących Programach lekowych) [52].

W poniżej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne MS według McDonalda z 2017 r.

Tabela 1.
Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda z 2017 roku

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
Co najmniej 2	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Brak**
Co najmniej 2	1 klinicznie udowodniona wraz z jednym rzutem w wywiadzie o odmiennej lokalizacji*	Brak**
Co najmniej 2	1 klinicznie udowodniona	Zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI lub kolejny rzut rozlany w czasie lub wykrycie prążków oligoklonalnych w PMR [^]
1	1 klinicznie udowodniona	Zmiany w obrazie MRI rozlane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu oraz zmiany w obrazie MRI lub kolejny rzut rozlany w czasie lub wykrycie prążków oligoklonalnych w PMR [^]

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
Definicje zmian w obrazach MRI		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: co najmniej 1 ognisko demielinizacji w obrazach T2-zależnych (w porównaniu do kryteriów z 2010 roku nie ma konieczności rozróżniania zmian objawowych od nieobjawowych) w co najmniej 2 z 4 lokalizacji anatomicznych typowych dla stwardnienia rozlanego: położenie okołokomorowe, podnamiotowe, podkorowe, w rdzeniu kręgowym (w przypadku lokalizacji okołokomorowych u niektórych chorych powyżej 50. roku życia lub z ryzykiem chorób naczyniowych, wskazane jest stwierdzenie większej liczby zmian w tej lokalizacji); ⊗ zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie: jednoczesna obecność zmiany ulegającej lub nieulegającej wzmocnieniu po podaniu Gd (+) bez względu na czas wykonania badania MRI (w porównaniu do kryteriów z 2010 roku nie ma konieczności rozróżniania zmian objawowych od nieobjawowych) <u>lub</u> co najmniej 1 noworozpoznana zmiana Gd (+) lub ognisko demielinizacji w obrazach T2-zależnych w porównaniu do poprzedniego badania MRI, niezależnie od czasu wykonania badania MRI.

*rozpoznanie kliniczne oparte na wystąpieniu 2 rzutów choroby stanowi najlepsze kryterium diagnostyczne. Odpowiednie dowody świadczące o wystąpieniu rzutu choroby w wywiadzie, w przypadku braku obiektywnych wyników badań neurologicznych, mogą stanowić podstawę do zaklasyfikowania rzutu jako rzutu demielinizacyjnego choroby. Jednakże w takim przypadku 1 rzut choroby musi zostać klinicznie udowodniony. W przypadku braku pozostałych obiektywnych dowodów klinicznych zalecana jest ostrożność w formułowaniu wniosków

**nie są wymagane dodatkowe badania w celu wykazania rozszania zmian w przestrzeni i w czasie. W przypadku gdy badania MRI mózgu nie są niemożliwe do wykonania, należy je wykonać u wszystkich osób, u których rozważane jest rozpoznanie MS. Ponadto u chorych z niewystarczającymi dowodami klinicznymi oraz wynikami MRI, z objawami wskazującymi na inne rozpoznanie niż CIS lub zmianami atypowymi, wykonać należy badanie MRI rdzenia kręgowego lub badanie PMR. Należy zachować ostrożność w stwierdzaniu rozpoznania MS, jeżeli wyniki badań MRI lub PMR są ujemne, a alternatywna diagnoza powinna zostać wzięta pod uwagę

^wykrycie prążków oligoklonalnych w PMR nie jest jednoznaczne ze stwierdzeniem zmian rozszanych w czasie, jednakże może stanowić substytut w określeniu tego pomiaru

Źródło: opracowanie własne na podstawie Thompson 2017 [52]

Spełnienie kryteriów McDonalda z 2017 roku stanowi podstawę do potwierdzenia klinicznego rozpoznania MS u chorych (w przypadku spełnienia powyższych kryteriów oraz braku lepszego wytłumaczenia zaobserwowanych objawów). W przypadku podejrzenia MS poprzez rozpoznanie odosobnionego zespołu objawów neurologicznych (CIS, ang. *clinically isolated syndrome*), ale nie spełnienie wszystkich kryteriów McDonalda 2017, należy stwierdzić prawdopodobne stwardnienie rozlane. Natomiast jeśli podczas prowadzenia diagnostyki, objawy kliniczne wskazują na inną jednostkę chorobową, rozpoznaniem nie jest MS [52].

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. Może on przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy – około 75% przypadków) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy – około 25% przypadków) [49]. U 85% młodych dorosłych pierwsze objawy choroby przyjmują postać CIS, zaś u 30-70% chorych CIS stanowi początek MS [35].

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 [49].

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

- ⊕ zaburzenia wzroku – m.in. widzenie niewyraźne lub podwójne, oczopląs;
 - ⊕ upośledzenie odbioru bodźców – mrowienie, drętwienie, objawy korzeniowe, kłujący ból, objaw Lermite’a (tj. wrażenie prądu przebiegającego wzdłuż kręgosłupa i kończyn co jest efektem przygięcia głowy do klatki piersiowej);
 - ⊕ zaburzenia ruchowe – niedowłady, ciężkość kończyn, zaburzenia równowagi i koordynacji ruchów;
 - ⊕ męczliwość (90% chorych), czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia; może wpływać na inne objawy, tj. depresja, zaburzenia poznawcze czy dysfunkcje motoryczne;
 - ⊕ zaburzenia funkcji zwieraczy (90% chorych) – trudności oddawania (lub nietrzymanie) moczu lub stolca;
-

- ⊗ zaburzenia napięcia mięśniowego (70% chorych) – spastyczność, czyli wzmożone napięcie i sztywność mięśni;
- ⊗ zaburzenia funkcji seksualnych (70% chorych) – mogą mieć podłoże biologiczne, psychologiczne lub społeczne;
- ⊗ ból (60% chorych) – może mieć podłoże neuropatyczne, psychogenne, zapalne czy mieszane;
- ⊗ zaburzenia funkcji poznawczych – upośledzenie pamięci krótkotrwałej i zdolności koncentracji, obniżenie nastroju;
- ⊗ inne – depresja, dysfunkcje jelitowe, zaburzenia napadowe [47].

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 [49].

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 [41].

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. *funcional systems*) [21].

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 [21]

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 ułożenia 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 [21]

Dodatkowo w ocenie stanu klinicznego chorego stosuje się:

- ⊕ skalę oceny niewydolności ruchowej (ang. *European Database for Multiple Sclerosis 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*) [26].

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 [29].

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 postępujące postacie MS [23]. Za czynniki pogarszające rokowanie przyjmuje się również płeć męską chorego oraz późniejsze zachorowanie [23, 29].

Zgodnie z danymi MSIF stwardnienie rozсіяne nie wpływa w istotnym stopniu na długość życia obciążonego nim organizmu [43]. 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 [35].

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* [23] i *Szczeklik 2012* [49]

W 10-30% przypadków choroba ma przebieg łagodny, na który wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby [49]. 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 [35].

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 [20].

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 [36].

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 [36]. 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 [29]. Szczegółową charakterystykę skali przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

Według Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) badanie MRI powinno być zalecane do wykonania u chorego nie rzadziej niż raz w roku. Międzynarodowy panel ekspertów

MAGNIMS w 2015 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 [55].

Wytyczne z 2015 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;
 - ⊕ 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 [55].

Ponadto w literaturze podmiotu pojawia się również szereg doniesień naukowych, odnoszących się do zasadności oceny chorego według złożonego punktu końcowego jakim jest brak aktywności choroby (NEDA, ang. *no evidence of disease activity*). Punkt ten może być oceniany za pomocą 3 lub 4 miar:

- ⊕ rzutów choroby;
- ⊕ postępu niesprawności;
- ⊕ radiologicznej aktywności choroby (wystąpienie ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd lub ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych);
- ⊕ redukcja objętości mózgu (domena uwzględniana w NEDA-4) [15, 42].

Ponieważ NEDA zawiera w sobie najważniejsze klinicznie istotne wskaźniki monitorowania skuteczności leczenia, osiągnięcie i utrzymanie statusu NEDA, które oparte jest na szczegółowej kontroli klinicznej, wprowadza się do standardu oceny skuteczności leczenia [44].

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, 19, 25].

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 (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, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*), 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*) [46].

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 [51].

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 [51].

Jednym z najbardziej popularnych kwestionariuszy do złożonej oceny jakości życia jest zwalidowany kwestionariusz oceniający jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane (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 [2, 19].

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

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 [16, 47].

Szacunkowo na świecie na MS choruje około 2,3 mln osób z tego około 700 tys. w Europie, a około 45 tys. w Polsce [47].

Wskaźnik zapadalności na świecie jest zróżnicowany i tak na terenie Wielkiej Brytanii wynosi około 9,64 przypadków na 100 000 osób (dane dla 2010 roku), we Francji: 4,41 przypadków na 100 000 osób (dane dla 2000 roku) [22, 27]. Badania epidemiologiczne dla Polski są ograniczone, odnalezione dane dotyczą poszczególnych województw w różnych latach i wskazują, iż wskaźnik zapadalności szacowano na około 2,2-4,3/100 000 osób [35, 37].

Natomiast wskaźnik chorobowości na świecie szacuje się ogólnie na około 33/100 000 osób (dane dla 2013 roku). W Ameryce Północnej wynosi 140/100 000 osób, w Europie – 108/100 000 osób, a w krajach Azji wschodniej około 2,2/100 000 osób. Na terytorium Europy również rozpowszechnienie MS jest zróżnicowane: w Szwecji wynosi około 170,5/100 000 osób, w Wielkiej Brytanii 100-112/100 000 osób, natomiast na Wyspach Kanaryjskich około 70,6/100 000 osób. Na terenie Francji wynosi około 95/100 000 osób. Wskaźnik chorobowości w Polsce uznaje się za stosunkowo wysoki i wynosi około 120/100 000 osób [16, 22],

U 58% osób choroba ma postać rzutowo-remisyjną, u 27% – wtórnie postępującą, u 9% – pierwotnie postępującą, a u 6% – postępująco-nawracającą [35].



obciążone jest państwo poprzez finansowanie odpowiednich terapii, jak i chory i jego rodzina, w związku z ograniczeniem możliwości zawodowych / utratą pracy [18].

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 [18].

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) [47, 48].

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 rozlanego* (załącznik B.29 do Obwieszczenia MZ) oraz *Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego* (załącznik B.46 do Obwieszczenia MZ).

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. Uwzględniono informacje pochodzące wyłącznie z najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisującą aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozlanego.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
AAN	2018 [56]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
ECTRIMS/EAN	2018 [62]	Leczenie farmakologiczne MS
NICE	2018 [69]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
NHS	2017 [68]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
ABN	2015 [57]	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
NICE	2014 [70]	Leczenie MS
CADTH	2013 [60]	Leczenie farmakologiczne RRMS
CMSWG	2013 [61]	Leczenie MS

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTN	2016 [76]	Leczenie MS

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

SOT RRMS

Terapia chorych na RRMS w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami pierwszoliniowymi (takimi jak interferon beta (IFN), fumaran dimetylu (FD), octan glatirameru (GA) czy teryflunomid (TER)) 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

⁸ **AAN**, *American Academy of Neurology* (Amerykańska Akademia Neurologii); **ECTRIMS**, *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozlanego); **EAN**, *European Academy of Neurology* (Europejska Akademia Neurologii); **NICE**, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii); **NHS**, *National Health Service England* (Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia); **ABN**, *Association of British Neurologists* (Brytyjskie Towarzystwo Neurologów); **CADTH**, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych); **CMSWG 2013**, *Canadian Multiple Sclerosis Working Group* (kanadyjska grupa robocza zajmująca się stwardnieniem rozlanym)

zastosowania mitoksantronu (MIT), fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, daklizumabu, kladrybiny. Terapie daklizumabem, kladrybiną i mitoksantronem mogą mieć jednak mniejsze znaczenie, ponieważ wskazywane są przez nieliczne organizacje. Ponadto, w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardiotoksycznego 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. fingolimodu, natalizumabu oraz alemtuzumabu, jako terapii 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 kardiotoksycznego. W II linii leczenia wskazuje się również na możliwość zastosowania daklizumabu. U chorych bez dostępu do zatwierdzonych DMT rozważyć należy zastosowanie azatiopryny lub kladrybiny. Wg wytycznych AAN 2018 opcję terapeutyczną stanowią również cyklofosfamid lub ASCT (ang. *autologous stem cell transplantation* – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych).

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 zastosowanie plazmaferezy. Przez PTN 2016 wskazywana jest także możliwość zastosowania immunoglobulin.

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 5.


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

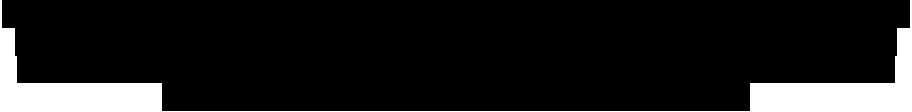
Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Terapia po niepowodzeniu leczenia lekami pierwszej linii refundowanymi w Polsce (SOT RRMS)			
AAN 2018	Fingolimod	FIN jest zalecany w populacji chorych na RRMS. Chorzy, którzy zmieniają terapię z natalizumabu na fingolimod powinni rozpocząć ją w ciągu 8-12 tyg. po zakończeniu przyjmowania natalizumabu, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu aktywności choroby. Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML ⁹ związanego z terapią fingolimodem. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
ECTRIMS/EAN 2018		Fingolimod (obok natalizumabu i alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (rzuty i/lub postępowanie niesprawności ruchowej i/lub aktywność radiologiczna po 6 lub 12 mies.) pomimo leczenia IFN lub GA.	Silna rekomendacja
NICE 2018		Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których mimo terapii IFN beta wykazano utrzymującą się lub większą liczbę rzutów lub cięższy przebieg rzutów w porównaniu z poprzednim rokiem. W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię fingolimodem przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.	b/d
NHS 2017		Fingolimod (obok daklizumabu i alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (kliniczne lub radiologiczne zmiany związane z rzutami) pomimo leczenia IFN, GA, FD lub TER.	b/d

⁹ ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
ABN 2015		Fingolimod (obok fumaranu dimetylu) wskazywany jest jako lek o większej sile działania niż IFN, GA i teryflunomid w leczeniu chorych o wysokiej aktywności choroby, u których wystąpiły rzuty pomimo stosowania leczenia jednym z wymienionych leków DMT, a którzy nie chcą podejmować ryzyka leczenia alemtuzumabem lub natalizumabem ze względu na ich profil bezpieczeństwa, lub w leczeniu chorych, u których występujące rzuty są nieczęste lub okazjonalne o małym nasileniu. 	b/d
PTN 2016		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
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 zmieni się w zależności od linii leczenia.	b/d
CMSWG 2013		Fingolimod jest rozważany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia chorych na RRMS.	b/d
AAN 2018	Natalizumab	Natalizumab jest zalecany w populacji chorych na RRMS. Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML, związanego z terapią natalizumabem. Należy rozważyć zmianę terapii na DMT z niższym ryzykiem wystąpienia PML u chorych przyjmujących natalizumab, u których wykryto przeciwciała JCV ¹⁰ , zwłaszcza jeśli wynik testu na obecność przeciwciał > 0,9.	B

¹⁰ ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
ABN 2015		Natalizumab (obok alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których pomimo leczenia GA lub IFN beta utrzymuje się wysoka aktywność choroby. 	b/d
ECTRIMS/EAN 2018		Natalizumab (obok fingolimodu i alemtuzumabu) zaleca się w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (rzuty i/lub postępowanie niesprawności ruchowej i/lub aktywność radiologiczna po 6 lub 12 mies.) pomimo leczenia IFN lub GA.	Silna rekomendacja
		U chorych przyjmujących natalizumab przez okres powyżej 18 miesięcy zaleca się wykonywanie MRI mózgu co 3-6 miesięcy, w związku z wysokim ryzykiem wystąpienia PML.	Konsensus
PTN 2016		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 zmieni się w zależności od linii leczenia.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
CMSWG 2013		<p>Natalizumab (obok fingolimodu) jest rozważany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia chorych na RRMS (SOT RRMS).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem rekomenduje się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał JCV. W przypadku pozytywnego wyniku testu chory może rozpocząć terapię natalizumabem po dokładnym poinformowaniu o ryzyku wystąpienia PML lub może zdecydować się na leczenie innym lekiem drugiej linii, takim jak fingolimod.</p> <p>Nie zaleca się natalizumabu chorym z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał JCV i którzy byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Nie zaleca się kojarzenia natalizumabu z terapią innym DMT. Istnieją jednak dowody sugerujące, że połączenie leczenia natalizumabem i GA może stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną.</p>	b/d
AAN 2018	Alemtuzumab	Alemtuzumab jest zalecany w populacji chorych na RRMS. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
ECTRIMS/EAN 2018		Alemtuzumab (obok fingolimodu i natalizumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (rzuty i/lub postępowanie niesprawności ruchowej i/lub aktywność radiologiczna po 6 lub 12 mies.) pomimo leczenia IFN lub GA.	Silna rekomendacja
NHS 2017		Alemtuzumab (obok daklizumabu i fingolimodu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których pomimo dotychczasowego leczenia w 1. linii utrzymuje się aktywność choroby (kliniczne lub radiologiczne zmiany związane z rzutami).	b/d
ABN 2015		Alemtuzumab (obok natalizumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których pomimo leczenia GA lub IFN beta utrzymuje się wysoka aktywność choroby. 	b/d
NHS 2017		Daklizumab	Daklizumab (obok alemtuzumabu i fingolimodu) zaleca się w leczeniu chorych, u których pomimo dotychczasowego leczenia w 1. linii utrzymuje się aktywność choroby (kliniczne lub radiologiczne zmiany związane z rzutami).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
AAN 2018	Mitoksantron	Ze względu na wysoką częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaleca się podawania mitoksantronu chorym na stwardnienie rozsiane, chyba że potencjalne korzyści terapeutyczne zdecydowanie przeważają nad ryzykiem.	B
PTN 2016		W leczeniu chorych na RRMS można stosować MIT, podawany dożylnie w dawce 12 mg/m ² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m ² . 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
AAN 2018	Fumaran dimetylu	Fumaran dimetylu jest stosowany u chorych na RRMS. Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML, związanego z terapią fumaranem dimetylu. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
ABN 2015		Fumaran dimetylu (obok fingolimodu) wskazywany jest jako lek o większej sile działania niż IFN, GA i teryflunomid w leczeniu chorych, u których wystąpiły rzuty pomimo stosowania leczenia jednym z wymienionych leków, a którzy nie chcą podejmować ryzyka leczenia alemtuzumabem lub natalizumabem ze względu na ich profil bezpieczeństwa lub w leczeniu chorych, u których występujące rzuty są nieczęste lub okazjonalne o małym nasileniu.	b/d
CADTH 2013		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. 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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
NICE 2018	Kladrybina	Kladrybina w postaci doustnej jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których wystąpiło niepowodzenie terapii DMT, definiowane jako 1 rzut choroby w ciągu jednego roku oraz stwierdzenie aktywności zapalnej w obrazie MRI. W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię kladrybiną w postaci doustnej przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia przy zachowaniu takiego samego finansowania do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.	b/d
Terapia chorych na RES RRMS			
AAN 2018	Fingolimod	Fingolimod zaleca się chorym z wysoką aktywnością choroby. Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML, związanego z terapią fingolimodem. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
NHS 2017		Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, którzy byli leczeni natalizumabem i u których występuje wysokie ryzyko rozwinięcia się PML lub u których wystąpiła ciężka reakcja niepożądana na natalizumab.	b/d
PTN 2016		Fingolimod zaleca się jako lek I wyboru u chorych z agresywną postacią MS (RES RRMS).	b/d
CMSWG 2013		Chorzy w grupie wysokiego ryzyka z chorobą o wyższej aktywności mogą stanowić kandydatów do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia fingolimodem.	b/d
AAN 2018	Natalizumab	Natalizumab zaleca się chorym z wysoką aktywnością choroby.	B
		Rozpoczęcie leczenia natalizumabem u chorych z wynikiem testu na obecność przeciwciał JCV >0,9 powinno następować jedynie ze względu na możliwość wystąpienia dużej korzyści zdrowotnej w stosunku do niskiego, ale poważnego ryzyka PML.	C
		Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML, związanego z terapią natalizumabem. Należy rozważyć zmianę terapii na DMT z niższym ryzykiem wystąpienia PML u chorych przyjmujących natalizumab, u których wykryto przeciwciała JCV, zwłaszcza jeśli wynik testu na obecność przeciwciał > 0,9.	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
ECTRIMS/EAN 2018		<p>Natalizumab można rozważyć jako opcję terapeutyczną u kobiet ze stale utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, które zdecydują się na zajście w ciążę, z uwzględnieniem przedyskutowania wszystkich ewentualnych komplikacji mogących wystąpić w wyniku tej terapii.</p>	Słaba rekomendacja
		<p>U chorych przyjmujących natalizumab przez okres powyżej 18 miesięcy zaleca się wykonywanie MRI mózgu co 3-6 miesięcy, w związku z wysokim ryzykiem wystąpienia PML.</p>	Konsensus
NICE 2018		<p>Natalizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, spełniających wymienione poniżej kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie w ciągu jednego roku 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność; • wystąpienie 1 lub więcej zmian Gd (+) w obrazach MRI mózgu lub przynajmniej 9 zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię natalizumabem przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.</p>	b/d
NHS 2017		<p>Natalizumab (obok alemtuzumabu) zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych na RES RRMS.</p> <p>Natalizumab stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RES RRMS, u których wystąpiła nietolerancja na alemtuzumab w pierwszej linii leczenia. Nie rekomenduje się jego rutynowego stosowania po terapii alemtuzumabem ze względu na podwyższone ryzyko PML, jednak jeśli wynik testu na obecność przeciwciał wirusa JCV jest negatywny, ta opcja terapeutyczna może być odpowiednia.</p> <p>Natalizumab (obok alemtuzumabu i daklizumabu) stanowi także opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia chorych na RES RRMS.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016		Natalizumab zaleca się jako lek I wyboru u chorych na agresywną postać 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
CMSWG 2013		Chorzy w grupie wysokiego ryzyka z chorobą o wysokiej aktywności mogą stanowić kandydatów do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia natalizumabem.	b/d
AAN 2018	Alemtuzumab	Alemtuzumab zaleca się chorym z wysoką aktywnością choroby. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
ECTRIMS/EAN 2018		Alemtuzumab można rozważyć jako alternatywną opcję terapeutyczną na czas planowanej ciąży u kobiet z bardzo wysoką aktywnością choroby, z uwzględnieniem konieczności zachowania 4-miesięcznej przerwy w leczeniu od ostatniej infuzji do planowanej daty zajścia w ciążę.	Słaba rekomendacja
NHS 2017		Alemtuzumab (obok natalizumabu) zaleca się jako lek pierwszego wyboru u chorych na RES RRMS. Przez niektórych chorych i lekarzy alemtuzumab może być uważany za bezpieczniejszą opcję terapeutyczną niż natalizumab (np. w przypadku wysoko pozytywnego wyniku testu na obecność przeciwciał JCV). Alemtuzumab stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RES RRMS, u których wystąpiła nietolerancja na natalizumab w pierwszej linii leczenia. Alemtuzumab (obok natalizumabu i daklizumabu) stanowi także opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia chorych na RES RRMS.	b/d
NHS 2017	Daklizumab	Daklizumab stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RES RRMS, u których wystąpiła nietolerancja na natalizumab lub alemtuzumab w pierwszej linii leczenia. Daklizumab (obok natalizumabu i alemtuzumabu) stanowi także opcję terapeutyczną w 2. linii leczenia chorych na RES RRMS.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Mitoksantron	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
AAN 2018	Cyklofosfamid/ASCT	W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia cyklofosfamidem, należy natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
AAN 2018	Azatiopryna/kladrybina	Chorym na RRMS, którzy nie mają dostępu do zatwierdzonych DMT, rekomenduje się zastosowanie azatiopryny lub kladrybiny.	C
		W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia azatiopryną, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.	B
NICE 2018	Azatiopryna/kladrybina	Kladrybina w postaci doustnej jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów w ciągu jednego roku oraz wystąpienie 1 lub więcej zmian Gd (+) w obrazach MRI mózgu. W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię kladrybiną w postaci doustnej przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia przy zachowaniu takiego samego finansowania do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.	b/d
Leczenie zaostrzeń/rzutów			
NHS 2017	GKS	GKS stanowią opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych rzutów MS, nie wykazują jednak długoterminowej skuteczności w leczeniu modyfikującym przebieg choroby.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016		<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.o¹¹. przez 10 dni, a następnie stopniowo zmniejszając dawkę o 10 mg co 3 dni.</p>	b/d
NICE 2014		<p>Wszystkim chorym, u których wystąpił rzut choroby, należy zaoferować terapię doustnym metylprednizolonem w dawce 0,5 g/dobę przez okres 5 dni. W przypadku ostrego rzutu choroby nie należy stosować kortykosteroidów w niższej dawce, ani przez krótszy okres. Należy rozważyć zastosowanie metylprednizolonu podawanego dożylnie w dawce 1 g/dobę przez okres 3-5 dni u chorych na MS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia doustnymi kortykosteroidami, nie są one tolerowane lub konieczna była hospitalizacja ze względu na ostry rzut choroby, monitorowanie innych schorzeń lub zaburzeń psychicznych, takich jak cukrzyca lub depresja.</p>	b/d
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
NHS 2017	Plazmafereza	Plazmafereza stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych rzutów MS, nie wykazuje jednak długoterminowej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu choroby.	b/d
PTN 2016		W przypadku ciężkich rzutów i braku poprawy po leczeniu za pomocą GKS można rozważyć zastosowanie plazmaferezy (zwykle 5 cykli leczenia).	b/d

¹¹ łac. *per os* – doustnie

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
PTN 2016	Immunoglobuliny	Leczenie immunoglobulinami w czasie rzutu można rozważyć w przypadku przeciwwskazań do wdrożenia terapii konwencjonalnej (choroby współistniejące, działania niepożądane, ciąża).	b/d
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
NICE 2014		Należy rozważyć zastosowanie baklofenu (lub gabapentyny) jako pierwszej linii leczenia spastyczności u chorych na MS przy uwzględnieniu przeciwwskazań, schorzeń współwystępujących oraz preferencji chorego. W przypadku nietolerancji jednego z tych leków zaleca się zmianę na drugi. Należy rozważyć terapię skojarzoną baklofenem (i gabapentyną) u chorych, u których pojedyncze leki nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi a leczenie lub działania niepożądane uniemożliwiają zwiększenie dawki leku.	b/d
PTN 2016	Baklofen it.	Baklofen w postaci roztworu podawany (dokanałowo za pomocą pompy) jest chorym z uogólnioną zaawansowaną spastycznością – zwykle skutecznie zmniejsza napięcie mięśni.	b/d
NICE 2014	Benzodiazepiny	Benzodiazepiny należy rozważyć jako trzecią linię leczenia spastyczności u chorych na MS. Należy przy tym mieć na uwadze ich potencjalną skuteczność w terapii nocnych skurczy mięśni.	b/d
NICE 2014	Dantrolen	Dantrolen należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia spastyczności u chorych na MS.	b/d
PTN 2016	Diazepam	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
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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
NICE 2014	Gabapentyna	Należy rozważyć zastosowanie gabapentyny (lub baklofenu) jako pierwszej linii leczenia spastyczności u chorych na MS przy uwzględnieniu przeciwwskazań, schorzeń współwystępujących oraz preferencji chorego. W przypadku nietolerancji jednego z tych leków zaleca się zmianę na drugi. Należy rozważyć terapię skojarzoną gabapentyny (i baklofenu) u chorych, u których pojedyncze leki nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi a leczenie lub działania niepożądane uniemożliwiają zwiększenie dawki leku.	b/d
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
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
PTN 2016	Toksyna botulinowa typu A	Toksyna botulinowa i.m ¹² . może być stosowana w leczeniu ograniczonej spastyczności, głównie mięśni przywodzicieli, gdy inne leki okazały się nieskuteczne.	b/d
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
NICE 2014		Tyzanidynę należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia spastyczności u chorych na MS.	b/d
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

¹² łac. *intramusculare* – domięśniowo

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
NICE 2014	Rehabilitacja interdyscyplinarna	<p>Chorym na MS z zaburzeniami chodzenia należy zapewnić dostęp do rehabilitantów i fizjoterapeutów specjalizujących się w terapii MS, w celu opracowania indywidualnego programu leczenia.</p> <p>U chorych na MS z umiarkowanymi zaburzeniami chodzenia (EDSS ≥ 4) należy rozważyć rozpoczęcie kompleksowego programu ćwiczeń oraz umiarkowanego, stopniowego treningu oporowego w połączeniu z technikami poznawczo-behawioralnymi.</p> <p>U chorych na MS z zaburzeniami chodzenia oraz problemami z utrzymaniem równowagi należy rozważyć zastosowanie rehabilitacji ruchowej zawrotów głowy.</p> <p>Jeżeli więcej niż jedna metoda rehabilitacyjna okaże się odpowiednia dla chorego z zaburzeniami chodzenia, wyboru należy dokonać w oparciu o preferencje chorego i możliwość kontynuowania rehabilitacji po zakończeniu programu leczenia.</p>	b/d
PTN 2016	Famprydyna	Famprydyna p.o. 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 2014		Nie zaleca się stosowania famprydyny u chorych na MS z zaburzeniami chodzenia.	b/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	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	Gabapentyna	Gabapentyna w dawce 1 200-1 800 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d
PTN 2016	Imipramina	Imipramina w dawce 25-100 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d
PTN 2016	Karbamazepina	Karbamazepina w dawce 400-1 200 mg/dobę jest zalecana w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na MS.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Zaburzenia oka			
NICE 2014	Gabapentyna	Gabapentynę należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia oscylopsji (drgania obrazu widzianego) u chorych na MS. W przypadku braku skuteczności leczenia oscylopsji gabapentyną lub konieczności zaprzestania jej stosowania ze względu na działania niepożądane, chorego należy skierować do lekarza specjalisty.	b/d
	Memantyna	Memantynę należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w drugiej linii leczenia oscylopsji u chorych na MS. W przypadku braku skuteczności leczenia oscylopsji memantyną lub konieczności zaprzestania jej stosowania ze względu na działania niepożądane, chorego należy skierować do lekarza specjalisty.	b/d
Zaburzenia psychiczne: zaburzenia funkcji poznawczych			
PTN 2016	Rehabilitacja funkcji poznawczych	W leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na MS wskazane jest postępowanie niefarmakologiczne – trening neuropsychologiczny.	b/d
NICE 2014		W przypadku stwierdzenia zaburzeń poznawczych lub utrzymujących się zaburzeń pamięci, chorych na MS należy skierować do terapeuty zajęciowego oraz neuropsychologa, w celu oceny nasilenia objawów i zapewnienia wsparcia terapeutycznego.	b/d
CMSWG 2013	DMT/ inne produkty lecznicze, np. inhibitory cholinesterazy, ginkgo biloba	Istnieją ograniczone dowody na stabilizację lub poprawę w zaburzeniach funkcji poznawczych w wyniku stosowania leczenia MS. Brak jest wystarczających dowodów, by stwierdzić przewagę jednego z DMT w zakresie poprawy funkcji poznawczych. Nie istnieją również wystarczające dowody na skuteczność innych środków (np. inhibitorów cholinesterazy lub wyciągu z ginkgo biloba).	b/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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
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
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 2014	Amitryptylina	W celu łagodzenia chwiejności emocjonalnej u chorych na MS zaleca się rozważenie zastosowania amitryptyliny.	b/d
CMSWG 2013	Leki przeciwdepresyjne/terapia poznawczo-behawioralna	U chorych z rozpoznaniem klinicznej depresji zaleca się leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, opcjonalnie wraz z zastosowaniem terapii poznawczo-behawioralnej.	b/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
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
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
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
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
Zaburzenia układu moczowo-płciowego: zaburzenia funkcji seksualnych			
PTN 2016	Wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5	W leczeniu zaburzeń wzrodu zaleca się wybiórcze inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildafenil , tadalafil lub wardenafil).	b/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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
Zaburzenia układu pokarmowego			
PTN 2016	Postępowanie przeciwzaparciowe	W przypadku zaparcí można stosować u chorych leki zmiękcżające stolec lub osmotycznie czynne.	b/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
NICE 2014		W leczeniu zespołu przewlekłego zmęczenia u chorych na MS zaleca się zastosowanie amantadyny.	b/d
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
NICE 2014		U chorych na MS z zespołem przewlekłego zmęczenia należy rozważyć zastosowanie treningu uważności (ang. <i>mindfulness</i>), terapii poznawczo-behawioralnej lub programu radzenia sobie ze zmęčeniem.	b/d
NICE 2014	Rehabilitacja interdyscyplinarna	U chorych na MS z zespołem przewlekłego zmęczenia należy rozważyć rozpoczęcie kompleksowego programu ćwiczeń oraz umiarkowanego, stopniowego treningu oporowego w połączeniu z technikami poznawczo-behawioralnymi, pomocne mogą okazać się również aerobik, ćwiczenia na równowagę oraz ćwiczenia rozciągające (w tym joga). U chorych na MS z zespołem przewlekłego zmęczenia oraz problemami z utrzymaniem równowagi należy rozważyć zastosowanie rehabilitacji ruchowej zawrotów głowy. Jeżeli więcej niż jedna metoda rehabilitacyjna okaże się odpowiednia dla chorego z zespołem przewlekłego zmęczenia, wyboru należy dokonać w oparciu o preferencje chorego i możliwość kontynuowania rehabilitacji po zakończeniu programu leczenia.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Siła dowodu/poziom rekomendacji
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
NICE 2014		Wiele objawów choroby, takich jak drżenie, osłabienie, zmniejszenie wydolności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, utratę czucia, zaburzenia widzenia (inne niż oscylopsja) osłabienie kondycji i przykurcze mięśni wynikające z unieruchomienia, można złagodzić dzięki zastosowaniu rehabilitacji. Ocenę tych zaburzeń oraz ich terapię, ze względu na ich złożoność powinien prowadzić specjalista z odpowiednim doświadczeniem w rehabilitacji chorych na MS.	b/d

Siła dowodu / poziom rekomendacji:

AAN 2018:

Poziom rekomendacji:

A – wysoka siła dowodów, znaczna przewaga korzyści nad ryzykiem

B – umiarkowana siła dowodów, umiarkowana przewaga korzyści nad ryzykiem

C – niska siła dowodów, mała przewaga korzyści nad ryzykiem

ECTRIMS/EAN 2018 [63]:

Poziom rekomendacji:

Silna rekomendacja – pożądane efekty interwencji wyraźnie przewyższają (lub wyraźnie nie przewyższają) efekty niepożądane

Słaba rekomendacja – pożądane i niepożądane efekty interwencji równoważą się

Konsensus – brak wystarczających dowodów, by utworzyć formalną rekomendację

3.6.2. Rekomendacje i opinie AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹³ i opinii wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków z grupy DMT u chorych na RRMS. Łącznie odnaleziono 19 dokumenty.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy B.29	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 151/2017	2017 [72]
Fingolimod	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 77/2017	2017 [85]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 78/2015	2015 [86]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 76/2012	2012 [84]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 220/2012	2012 [74]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 31/2016	2016 [80]
Natalizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 1/2013	2013 [77]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 19/2010	2010 [78]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 187/2013	2013 [73]
Fingolimod / Natalizumab		
Fumaran dimetylu	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 250/2014	2014 [92]
Octan glatirameru	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 117/2014	2014 [88]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 39/2012	2012 [81]
Interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 116/2014	2014 [87]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 167/2014	2014 [90]
Interferon beta-1b	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 147/2014	2014 [89]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 172/2014	2014 [91]
Pegylowany interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 48/2015	2015 [83]
Teryflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 30/2015	2015 [79]
Alemtuzumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 47/2015	2015 [82]

W 2017 roku Rada Przejrzystości AOTMiT pozytywnie zaopiniowała wprowadzenie zmian w programie lekowym *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*, które dotyczyły zmian kryteriów wykluczenia (stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 oraz limfopenia poniżej 500/ μ l), kobiet w ciąży oraz dzieci powyżej 12. roku życia.

¹³w tym również stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Fingolimod otrzymał pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące finansowania w populacji chorych na RRMS, zarówno w podgrupie SOT RRMS (2012 r.) jak i RES RRMS (2015 r.). Fingolimod został ponownie zarekomendowany przez Prezesa AOTMiT w 2017 roku dla obu subpopulacji RRMS (SOT i RES). Ostatecznie FIN finansowany jest w ramach *Programu lekowego B.46* we wskazaniu SOT RRMS (chorzy, u których stwierdza się wystąpienie ≥ 2 rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia) oraz stwierdza się zmiany w badaniu MRI wykonanym po 12 miesiącach, tj. >1 nową zmianę Gd (+) (lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2)) oraz RES RRMS (definiowaną jako wystąpienie ≥ 2 rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku, u których oraz stwierdza się zmiany w badaniu MRI wykonanym po 12 miesiącach, tj. >1 nową zmianę Gd (+) (lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2)) [32]. Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT z 2017 roku zniesiono ograniczenie czasowe dla stosowania FIN (60 miesięcy). Obecnie czas leczenia fingolimodem zależy od decyzji lekarza.

Finansowanie natalizumabu zostało zarekomendowane przez Prezesa AOTMiT w 2013 roku [77] dla obu subpopulacji RRMS (SOT oraz RES). Ponieważ ostatecznie pozytywna decyzja refundacyjna dla NAT dotyczyła chorych z populacji SOT RRMS z wyłączeniem chorych JCV¹⁴⁺ (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 [80], pomimo iż zaproponowany instrument podziału ryzyka uznano za niewystarczający. Od 1 lipca 2018 r. wnioskowane zmiany zostały wprowadzone do aktualnie obowiązującego programu lekowego – zniesiono ograniczenie czasowe dla stosowania NAT oraz wprowadzono możliwość leczenia chorych z JCV+.

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

¹⁴ ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

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 i teryflunomidu oraz pozytywne rekomendacje dla octanu glatirameru, IFN beta-1a (w tym także dla postaci pegylowanej) i IFN beta-1b. Wszystkie te leki (także FD i TER) dostępne są obecnie w ramach *Programu lekowego B.29*. Alemtuzumab otrzymał negatywną rekomendację w 2015 roku w odniesieniu do finansowania w ramach I linii leczenia, natomiast jest on obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.29. u chorych na RES RRMS.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy B.29	Opinia Rady Przejrzystości 2017	Pozytywna warunkowa	MS	<p>W charakterystyce produktu leczniczego dla octanu glatirameru wskazano na możliwość jego stosowania <u>w ciąży</u> w przypadkach, gdy korzyści przekraczają ryzyko. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie chorych potwierdzają ograniczonej jakości dowody naukowe – przede wszystkim badania obserwacyjne na małych grupach chorych. Lek nie jest rekomendowany w wytycznych klinicznych, jednak na korzyści wynikające z jego stosowania wskazują eksperci. Wobec ograniczonej ilości dowodów naukowych wskazane jest udzielenie pisemnej informacji ciężarnym na temat ograniczeń dotyczących wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania leku.</p> <p>Brak jest dostatecznych dowodów naukowych pozwalających na <u>uzasadnienie zmiany kryterium wykluczenia</u> na stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego <u>w skali EDSS powyżej 5.0</u> (w trakcie remisji), jednak zdaniem ekspertów podwyższenie punktacji jest uzasadnione ze względów klinicznych.</p> <p>Charakterystyki produktów leczniczych oraz rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do zmiany kryterium wykluczenia dla interferonu na: <u>limfopenia poniżej 500/μl</u>, zmiana ta jest jednak uzasadniona w opinii ekspertów stosujących lek.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leków zawierających substancje czynne: teriflunomidum, fumaran dimetylu oraz peginterferonum beta-1a u dzieci od 12. roku życia, jednak niektóre krajowe towarzystwa neurologiczne uznają, że dzieci z MS w wieku poniżej 16 lat mogą być leczone wymienionymi wyżej substancjami, pod warunkiem, iż leczenie to będzie prowadzone w specjalistycznych klinikach pod opieką zespołu lekarskiego składającego się z neurologów i neurologów dziecięcych mających doświadczenie w leczeniu MS.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
FIN	Rekomendacja Prezesa 2017	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS: wydłużenie terapii FIN powyżej 60 miesięcy; RES RRMS: nowa populacja uwzględniona w programie lekowym)	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w populacji chorych na SOT i RES RRMS, pod warunkiem okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych. Wnioskowany lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46 (<i>Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu i szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i>). Jednak refundacja ograniczona jest do stosowania w populacji SOT RRMS przez okres maksymalnie 60 miesięcy. Oceniany wniosek refundacyjny dotyczył zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu w populacji SOT RRMS oraz rozszerzenie refundacji również na populację RES RRMS. Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla populacji RES RRMS nie zawierają ograniczeń odnośnie maksymalnego czasu stosowania FIN.
	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (RES RRMS)	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. 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 (wynikająca z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej. 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.
	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS)	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.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	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>
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 bezpośrednie 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 anty-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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	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>
	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 projekt krajowy brutto / QALY¹⁵ 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>

¹⁵ ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
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>
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 projekcie krajowym brutto 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, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem-beta 1a u chorych na RRMS.</p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie interferonu-beta w pierwszej linii leczenia. W żadnej z odnalezionych rekomendacji nie określono maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia. Według odnalezionych publikacji, czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie interferonów beta (w tym wnioskowanej technologii) jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu RRMS. Leczenie immunomodulujące (w tym interferonem beta-1a) powinno być rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne. Wcześniejsze przerwanie terapii powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	RRMS	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif® (IFN beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44 µg/0,5 ml, 4 wkłady, kod EAN: 5909990728497, oraz Rebif® (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 zastrzeżeniem 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	Chorzy na RRMS, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375, w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, i wydawanie go chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u chorych na RRMS, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.</p> <p>W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon® powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</p> <p>Interferon beta-1b jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego. Skuteczność długoterminowej terapii ocenianym lekiem w okresie kilkunastoletnim została wykazana w obserwacyjnych badaniach klinicznych. Wyniki dostępnych publikacji wskazują, że długoterminowa terapia interferonem beta-1b w stwardnieniu rozsiały opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, może zmniejszać średnią częstość rzutów choroby oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.</p>
	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>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
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>
TER	Rekomendacja Prezesa 2015	Negatywna	RRMS (I linia leczenia)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją teryflunomidu jako terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na RRMS z proponowaną ceną zbytu netto.</p> <p>Wykazano efektywność kliniczną teryflunomidu zbliżoną do interferonu beta-1a u chorych na RRMS, jednak skuteczności tej nie udowodniono dla populacji chorych na RES RRMS. Prezes uznał za niezasadne refundowanie kolejnego leku, którego zastosowanie nie byłoby tak kompleksowe, co technologii aktualnie finansowanych ze środków publicznych, które możliwe są do zastosowania także u chorych na RES RRMS.</p> <p>Z uwagi na wątpliwości dotyczące modelowania oraz danych wykorzystywanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika, ocena rzeczywistej efektywności kosztowej leku i generowanego przez jego refundację obciążenia dla budżetu jest utrudniona.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
ALEM	Rekomendacja Prezesa 2015	Negatywna	RRMS (I linia leczenia)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją alemtuzumabu jako terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na RRMS.</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że alemtuzumab skuteczniej niż interferon beta-1a może wpływać na częstość występowania rzutów choroby i zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, ale zmiany te nie stanowią różnic istotnych klinicznie. Skuteczność obu terapii była porównywalna. Ponadto stwierdzono, iż stosowanie alemtuzumabu skorelowane jest z wystąpieniem wielu zdarzeń niepożądanych głównie różnych zaburzeń układu immunologicznego ogółem czy zakażeń.</p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów, kryteria włączania chorych do programu, w którym stosuje się alemtuzumab, powinny być takie, jak w programach dotyczących leczenia za pomocą natalizumabu. Dla leku Lemtrada® kryteria kwalifikacji jako pierwszej linii leczenia powinny obejmować co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność oraz zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (>1 zmiana GD (+) lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2 i co najmniej 2 nowe ogniska GD (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją).</p>

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

3.6.3.1. Program lekowy B.29

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

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

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

- ⊕ 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 międzyczutowym (przy rozpoczęciu leczenia): EDSS 0-2 – 6 pkt.; EDSS 2,5-4 – 5 pkt.; EDSS 4,5-5 – 2 pkt.

Do leczenia alemtuzumabem również kwalifikowani są chorzy na RRMS, jednak wyłącznie 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 T2¹⁶.

Jak wynika z powyższego opisu program ten nie wyklucza zastosowania leków u chorych już wcześniej leczonych. W przypadku wszystkich leków z wyjątkiem alemtuzumabu dopuszcza do zamiany tych leków na inny (w przypadku objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności, szczegółowo określonej w programie).

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.

3.6.3.2. Program lekowy B.46

Oprócz programu lekowego B.29, 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, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem 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);

¹⁶zmiana w sekwencji T2 definiowana jako liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

- ⊕ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - ⊕ więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);
 - ⊕ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Ponadto, do leczenia fingolimodem lub 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.

Pełny opis aktualnego programu lekowego znajduje się w Obwieszczeniu MZ [32].

3.7. Wybór populacji docelowej

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya®

Kod ATC¹⁷	kod ATC: L 04 AA 27 Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

¹⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Działanie leku</p>	<p>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.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Gilenya® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci MS o dużej aktywności w następujących grupach dorosłych chorych:</p> <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>[Redacted]</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>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.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>[Redacted]</p> <p>⊗ [Redacted]</p> <p>⊗ [Redacted]</p> <p>[Redacted]</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 przeprowadzona elektrokardiografia (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; ⊗ produktu leczniczego 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 ciążowego, 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"> ⊗ bradykardii – 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. ; ⊗ 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

	<p>kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 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 rozpoczęcia 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 rozpoczęcia 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>Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: grypa (ICD-10 J10), zapalenie zatok (ICD-10 J01), ból głowy (ICD-10 R51), kaszel (ICD-10 R05), biegunka (ICD-10 K52.9), ból pleców (ICD-10 M54.9), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10 R74) (aminotransferazy alaninowej (ALAT, ang. <i>alanine aminotransferase</i>), gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej).</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> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 200px;"></div>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Gilenya® [7] oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r. (zwane dalej Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.) [32]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania fingolimodu

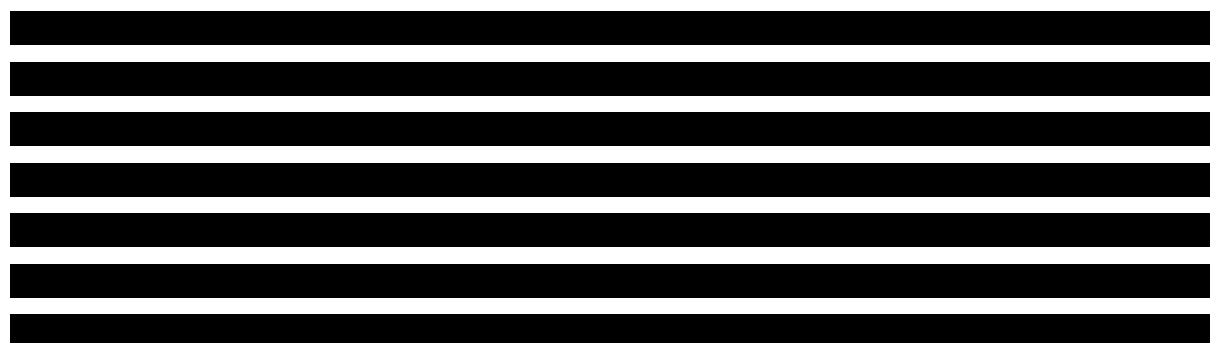
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

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 11 rekomendacji.

Terapia	Organizacja ¹⁸	Rok wydania
Fingolimod	AWMSG	2016 [58]
	HAS	2016, 2011 [64, 65]
	SMC	2015, 2014, 2012 [93, 94, 95]
	IMDH	2014 [66]
	NHS	2013 [67]
	NICE	2012 [71]
	CDATH	2011 [59]
	PBAC	2011 [75]



¹⁸ **AWMSG**, (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych); **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)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fingolimodu wydanych przez zagraniczne organizacje

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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* [38] 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) [54] 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*).

SOT RRMS i RES RRMS

Wytyczne kliniczne wskazują, iż standardem postępowania w leczeniu chorych na SOT RRMS i RES RRMS jest zastosowanie fingolimodu lub natalizumabu. Obydwie terapie mogą być stosowane zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia i są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce 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) – B.46*. Łączny czas leczenia chorego tymi lekami zależy od decyzji lekarza.

Celem składania wniosku refundacyjnego dla populacji SOT i RES RRMS jest złagodzenie obecnie obowiązujących kryteriów programu lekowego, a w konsekwencji udostępnienie

leczenia chorym we wcześniejszym stadium choroby. Warto zaznaczyć, że wnioskowane rozszerzenie populacji jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla fingolimodu, a dotychczasowe zawężenie wskazania zostało narzucone administracyjnie i nie odzwierciedla zarówno zapisów wytycznych klinicznych, jak i wskazań uwzględnianych przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych wydające rekomendacje finansowe dla badanej interwencji.

AOTMiT zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Właściwym jest zatem porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem leków aktualnie finansowanych w populacji chorych na SOT RRMS i RES RRMS.

[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] dla których fingolimod może stanowić alternatywę są:

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

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 Rebif 44®).

Produkt leczniczy Rebif 44® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 maja 1998 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Merck Serono Europe Limited. Produkt leczniczy Rebif 44® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 44 mikrogramy interferonu beta-1a. Produkt Rebif 44® dostępny jest również w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy napełniony wkład zawiera 132 mikrogramy interferonu beta-1a w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 88 µg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Rebif 44®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony Kod ATC: L03 AB 07
Działanie leku	Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif® (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Dokładny mechanizm działania produktu Rebif® w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Rebif® jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorych z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego; ⊕ <u>chorych z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami</u>. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rebif® to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana chorym, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek. Na początku leczenia produktem Rebif® należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Dla chorych rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif® 8,8 mikrograma i Rebif® 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla chorego podczas pierwszego miesiąca terapii. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif® zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. Nie wiadomo obecnie, jak długo należy leczyć chorych. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif® w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby chorzy byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif®, a decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.
Działania niepożądane	W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% chorych przyjmujących produkt Rebif® występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% chorych występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. Wśród działań niepożądanych występowały m.in.: neutropenia (ICD-10 D70), limfopenia (ICD-10 D72.8), leukopenia (ICD-10 D70), małopłytkowość (ICD-10 D69), niedokrwistość (ICD-10 D59), bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (ICD-10 R74), ból głowy (ICD-10 R51), stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8), objawy grypopodobne (ICD-10 J06.9).

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie interferonem beta-1a należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii MS.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorych należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem INF beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego. Objawy te są zwykle najwyraźniejsze na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia. Rebif® jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcia należy wykonać w obecności lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu chory, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun może stosować strzykawkę Rebif® do podawania leku w domu. Lek może być także podany za pomocą właściwego wstrzykiwacza.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Interferon beta-1a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i> . Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rebif 44®* [9] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

5.2.2. Interferon beta-1b

Produkt leczniczy Betaferon® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 listopada 1995 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Bayer AG. Produkt leczniczy Betaferon® 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 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony Kod ATC: L03 AB 08
Działanie leku	Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi chorych leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.
Zarejestrowane wskazanie	Betaferon® jest wskazany w leczeniu:

	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrozony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; ⊗ <u>chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego</u>, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; ⊗ chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecana dawka leku Betaferon® u dorosłych to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.</p> <p>Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę (62,5 mikrogramów w 3 pierwszych podaniach, 125 mikrogramów w kolejnych trzech, 187,5 mikrogramów w kolejnych trzech podaniach) do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.</p> <p>Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie. Dostępne są dane obserwacyjne uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez pierwsze 2 lata.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (ICD-10 J06.9), wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu leczniczego Betaferon®.</p> <p>Wśród działań niepożądanych występowały m.in.: bóle stawów (ICD-10 M25.5).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie lekiem Betaferon® należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Podczas leczenia lekiem Betaferon® u chorego mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do objawów należą zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie skóry, zapalenie, ból i nadwrażliwość. Rzadziej obserwowano przerwanie ciągłości skóry i uszkodzenie tkanek (martwicę) wokół miejsca wstrzyknięcia.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia, chory musi używać jałowej (aseptycznej) techniki wstrzyknięcia oraz zmieniać miejsca każdego kolejnego wstrzyknięcia.</p> <p>Jeśli wystąpi przerwanie ciągłości skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk i wyciek płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy przerwać stosowanie leku Betaferon® i skonsultować się z lekarzem prowadzącym.</p> <p>Lekarz powinien regularnie kontrolować sposób wykonywania samodzielnych wstrzyknięć przez chorego, zwłaszcza gdy występują reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p>Interferon beta-1b jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i>.</p> <p>Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon®* [10] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

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. Produkt leczniczy Plegridy® jest dodatkowo monitorowany.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 11
Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony Kod ATC: L03 AB 13
Działanie leku	Produkt Plegridy® to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy® wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy® może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie <i>up-regulation</i>), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie <i>down-regulation</i>) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg, chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy® w stwardnieniu rozsianym odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia MS jest tylko częściowo poznana.
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.
Działania niepożądane	Wśród działań niepożądanych występowały m.in.: bóle głowy (ICD-10 R51), bóle mięśni (ICD-10 M79.1), bóle stawów (ICD-10 M25.5), rumień w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8), choroba grypopodobna (ICD-10 J06.9), gorączka (ICD-10 R50.9), dreszcze (ICD-10 R50.8), ból w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8), osłabienie (ICD-10 R53), świąd w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8).
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 choremu/opiekunowi	Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił chorego lub opiekuna w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Chorych 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 chory podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować chorego, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Peginterferon beta-1a jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i> Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Plegridy®* [12] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

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 12.
Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera®

Kod ATC	kod ATC: 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.

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Lek należy przyjmować doustnie. Kapsułki nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Wśród działań niepożądanych wymienione się m.in.: nagłe zaczerwienienie skóry (ICD-10 T80.8), biegunka (ICD-10 K52.9), nudności (ICD-10 R11), bóle w nadbrzuszu (ICD-10 R10.1), ból brzucha (ICD-10 R10), obecność ciał ketonowych w moczu (ICD-10 R82.4).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozсіяnego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorym przyjmującym produkt leczniczy Tecfidera® należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p>Fumaran dimetylu jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)</i>.</p> <p>Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecfidera®* [8] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

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 na ampułkostrzykawkę. Produkt leczniczy Copaxone® dostępny jest także w dawce 40 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki immunostymulujące Kod ATC: L03 AX 13
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 Copaxone® jest wskazany w leczeniu chorych z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego. 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), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać, aby zmniejszyć prawdopodobieństwa miejscowego podrażnienia. Samodzielne wstrzyknięcia przez chorego zaleca się wykonywać w brzuch, ramiona, biodra lub uda. Produkt leczniczy Copaxone® należy podawać jedynie podskórnie.
Działania niepożądane	Wśród działań niepożądanych wymienione się m.in.: zakażenie (ICD-10 A49, B34), grypa (ICD-10 J10), niepokój (ICD-10 R45.1), depresja (ICD-10 F32), bóle głowy (ICD-10 R51), rozszerzenie naczyń (ICD-10 I73.9), duszność (ICD-10 R06.0), nudności (ICD-10 R11), wysypka (ICD-10 L27.0), ból stawów (ICD-10 M25.5), ból pleców (ICD-10 M54), astenia (ICD-10 R53), ból w klatce piersiowej (ICD-10 R07), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10 T80.8), ból (ICD-10 R52).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie GA powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu MS.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Należy udzielić chorym szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować chorego przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia, codziennie należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. Miejskami, w które chory powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda. Lekarz powinien wytłumaczyć choremu, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu Copaxone® mogą u niego wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatania serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, chory powinien natychmiast przerwać leczenie produktem Copaxone® i skontaktować się z lekarzem.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Octanu glatirameru jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i> . Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągną jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Copaxone®* [11] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

5.6. Teryflunomid

Teryflunomid jest refundowany w ramach *Programu lekowego B.29*, a produktem leczniczym zamieszczonymi na liście leków refundowanych jest lek Aubagio®.

Produkt leczniczy Aubagio® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 sierpnia 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Sanofi-Aventis Groupe. Produkt leczniczy Aubagio® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Jedna tabletkę zawiera 14 mg teryflunomidu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 14.
Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio®

Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04 AA 31
Działanie leku	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu, dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHO-DH, ang. <i>dihydroorotate dehydrogenase</i>), wymaganego do syntezy pirymidyny <i>de novo</i> . W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny <i>de novo</i> . Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.
Zarejestrowane wskazanie	Lek Aubagio® jest wskazany w leczeniu chorych z RRMS.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę. Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy Aubagio® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
Działania niepożądane	Wśród działań niepożądanych wymienione się m.in.: ból głowy (ICD-10 R51), biegunka (ICD-10 K52.9), nudności (ICD-10 R11), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) (ICD-10 R74), łysienie (ICD-10 L63.1).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorych otrzymujących produkt Aubagio® należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny Teryflunomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: B.29. <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i> . Chorzy mogą uczestniczyć w programie tak długo jak osiągną jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Aubagio®* [13] oraz *Obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.* [32]

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.

Można 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 wskazaniem 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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

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.

Przeгляд 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* [38] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [17].

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 umożliwia 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.

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:

- ⊕ interferonu beta;
- ⊕ peginterferonu beta-1a;
- ⊕ fumaranu dimetylu;
- ⊕ octanu glatirameru;
- ⊕ teryflunomidu.

W ramach wstępnego przeglądu, odnaleziono badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wielośrodkowe *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2010* [14]), porównujące FIN vs IFN beta. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. Do badania włączano szeroką grupę chorych na RRMS, zarówno leczonych, jak i uprzednio nieleczonych DMT. W dodatkowych publikacjach do tego badania oceniano podgrupy chorych uprzednio leczonych DMT z wysoką aktywnością choroby oraz nieleczonych (I linia leczenia) z postacią RES RRMS. Ponadto w celu potwierdzenia wieloletniej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania FIN, w analizie klinicznej uwzględnione zostaną długookresowe dane przedłużenia ww. badania.

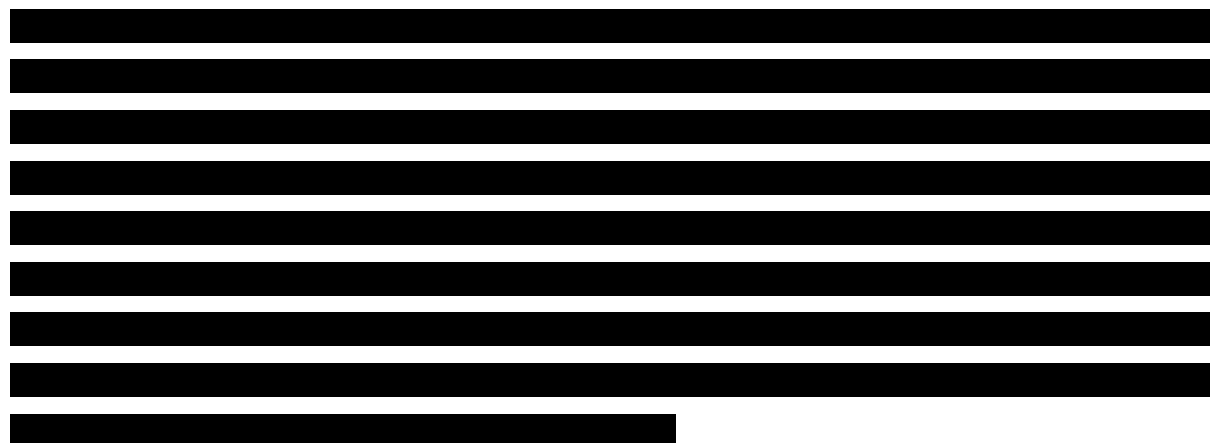
Wstępnie nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie FIN względem pozostałych komparatorów, tj. fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru oraz teryflunomidu.

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

leków¹⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC²⁰, 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



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* [54] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38].

¹⁹ 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

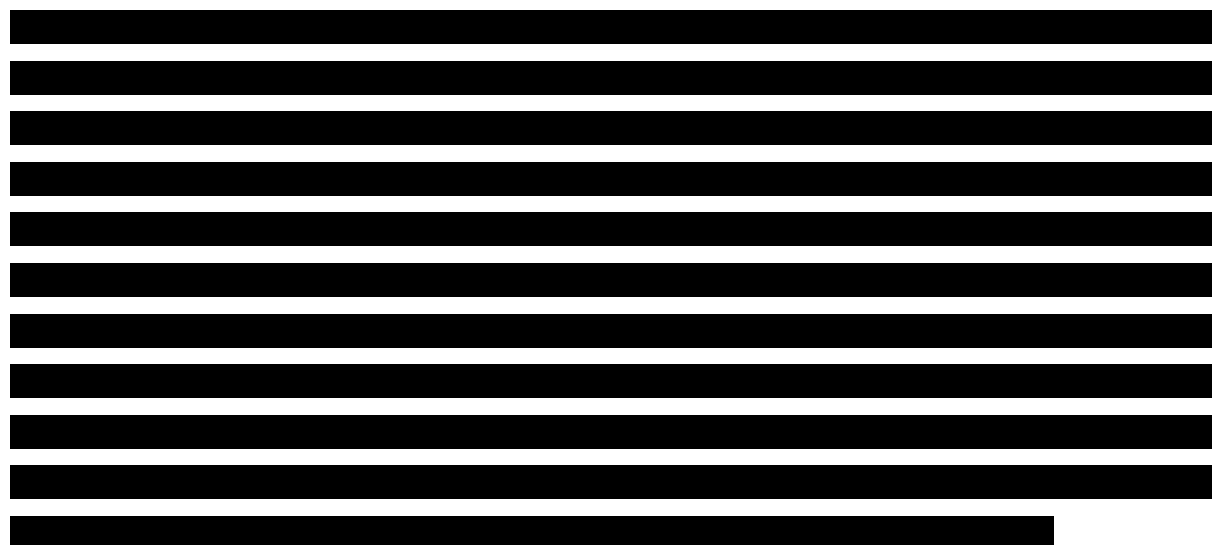
²⁰ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

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 (gwarantująca opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



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 prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której zakres refundacji leku Gilenya® zostanie rozszerzony zgodnie z niniejszym wnioskiem refundacyjnym.

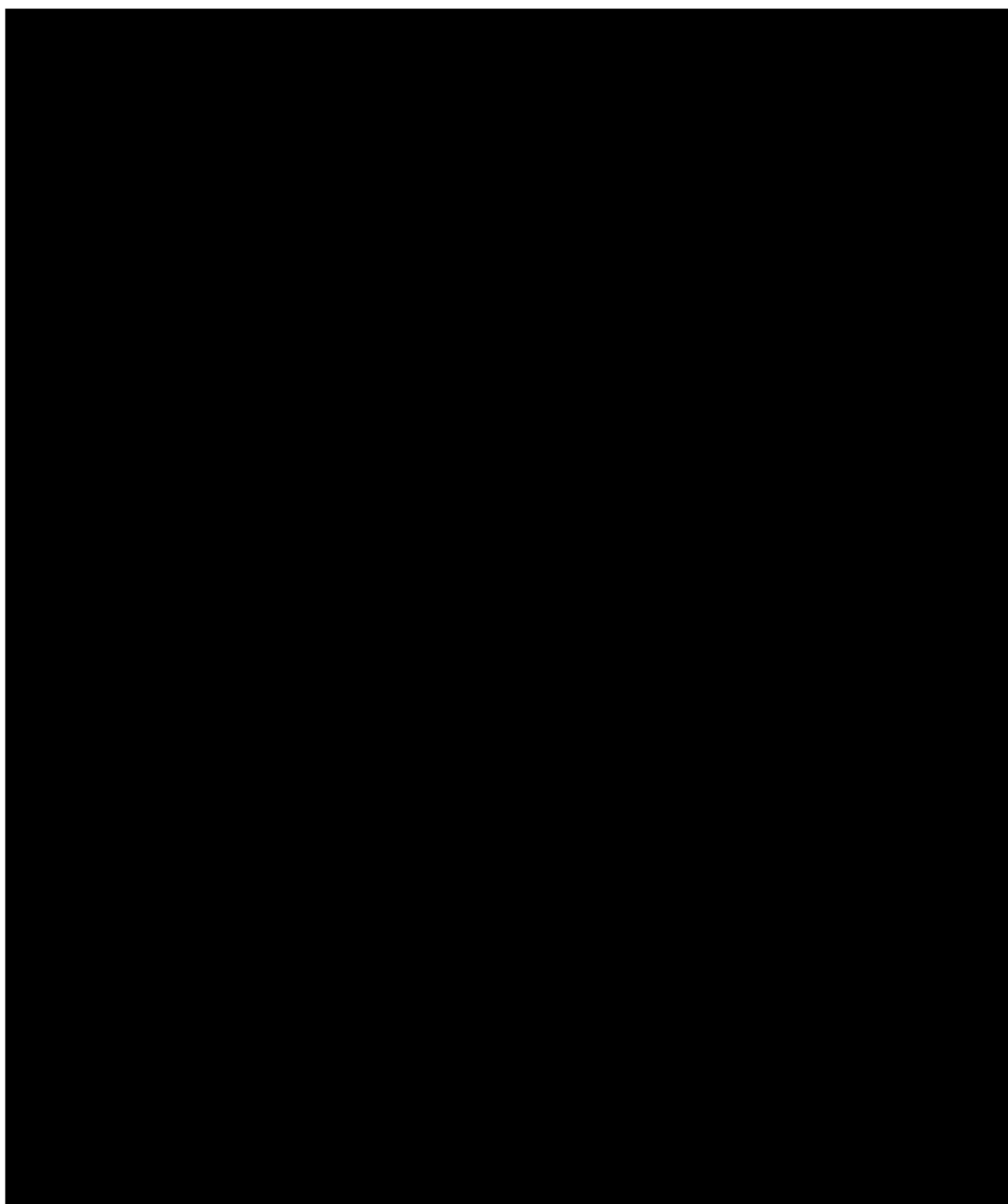
Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

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.

Załączniki

9.1. Badanie ankietowe

9.1.1. Ekspert 1 –



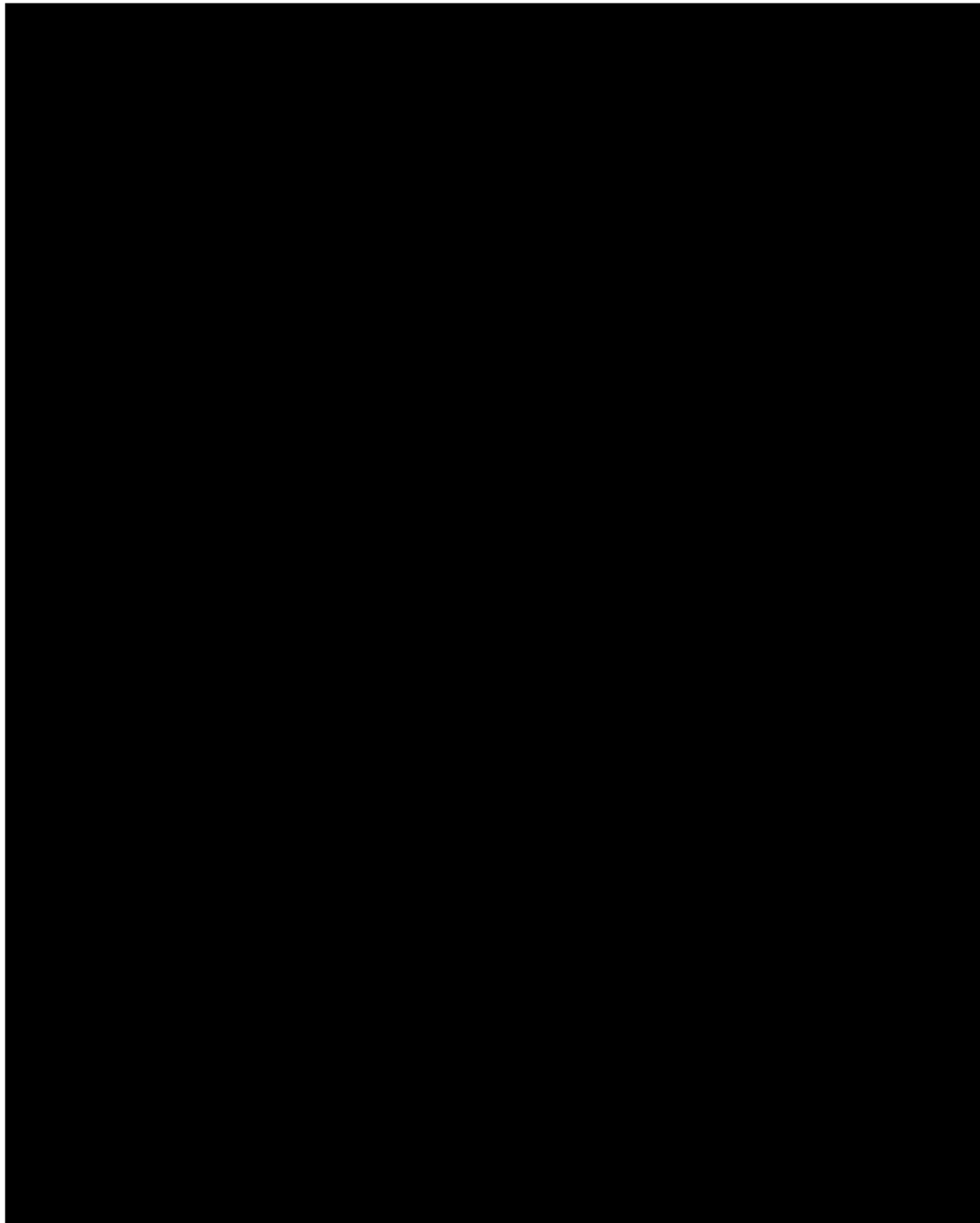
9.1.2. Ekspert 2 – 



9.1.3. Ekspert 3 – 



9.1.4. Ekspert 4 –





9.2. Program lekowy – załącznik B.29

LECZENIE 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:</p> <p>1.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko Gd (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych, z zastrzeżeniem pkt 2 poniżej dawkowanie octanu glatirameru, dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> funkcje nerek, funkcje wątroby, funkcje tarczycy; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. test ciążyowy u pacjentek w wieku rozrodczym; ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV (dotyczy terapii alemtuzumabem); konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc (dotyczy terapii alemtuzumabem);

<p>Gd (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki;</p> <p>5) kobiety ciężarne włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Leczenie fumaranem dimetylu:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda(2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej</p>		<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>2.0. Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące.</p> <p>2.1. Monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru:</p> <p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych: przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,</p> <p>b) u dzieci i młodzieży: przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc, następnie co 3 miesiące;</p> <p>1) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>2) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu:</p> <p>1) badania biochemiczne oceniające:</p> <p>a) funkcje nerek i wątroby - po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych,</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>stwardnienia rozсіяnego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko Gd (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM; pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko Gd (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według</p>		<p>b) morfologię krwi z rozmazem- co 3 miesiące leczenia</p> <p>U pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej 500/μl przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć bilans korzyści i ryzyka w tym wziąć pod uwagę przerwanie leczenia.</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p> <p>2.3. Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące, - następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p> <p>2.4. Monitorowanie leczenia teryflunomidem:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, natępnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii, ciśnienia tętniczego krwi i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące;
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p>1.5. Leczenie teryflunomidem:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM; pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010); łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko Gd (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;</p> <p>6) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p>		<p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu - po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.5. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem:</p> <p>1) co miesiąc:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu, <p>2) co 3 miesiące oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH);</p> <p>3) przed drugim podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV, ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS. <p>4) Zalecane wykonania RM minimum co 12 miesięcy</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 18 roku życia; 2) brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem; 3) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 4) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją zostaną spełnione oba poniższe parametry: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt), b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian). 5) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji; 7) Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.</p>		<p>elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------

<p>1.7. 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>1.8. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w punktach 1.1 – 1.5 oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach 2.1-2.5.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>2.1. Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na interferon beta; 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; 3) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy); 4) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); 5) depresja nie poddająca się leczeniu; 6) próby samobójcze; 7) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego; 8) leukopenia poniżej 3000/μl; 9) istotna klinicznie niedokrwistość; 10) ciąża; 11) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>2.2. Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; 3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>2.3. Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze; 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; 3) ciąża; 4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>2.4. Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta -1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon; 2) rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży; 3) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze; 4) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 5) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby. <p>2.5. Przeciwwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha); 		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>3) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>4) ciężkie niedobory odporności;</p> <p>5) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:</p> <p>a) hematokryt < 24 % lub</p> <p>b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 /μl lub</p> <p>c) całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 /μl lub</p> <p>d) liczba płytek krwi < 150 000 /μl;</p> <p>6) ciężkie, czynne zakażenia;</p> <p>7) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;</p> <p>8) ciężka hipoproteinemia.</p> <p>2.6. Przeciwwskazaniem do stosowania alemtuzumabu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <p>1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</p> <p>3) ciąża;</p> <p>4) wirymia HBV, HCV;</p> <p>5) czynna gruźlica;</p> <p>5) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;</p> <p>6) nowotwór złośliwy.</p> <p>3. Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:</p>		
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>1) czas trwania choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) od 0 do 3 lat - 6 pkt., b) od 3 do 6 lat - 4 pkt., c) powyżej 6 lat - 2 pkt.; <p>2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 3 i więcej - 5 pkt., b) od 1 do 2 - 4 pkt., c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt., d) brak rzutów - 1 pkt; <p>3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt., b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt., c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt. <p>4. Kryteria wyłączenia:</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka); 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji); 4) ciąża; 5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia); 6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); 		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl, leukopenia poniżej 3000/μl, limfopenia poniżej 500/μl, trombocytopenia poniżej 75000/μl <p>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;</p> <p>9) depresja niepoddająca się leczeniu;</p> <p>10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;</p> <p>11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; przejsście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji); istotne klinicznie zmiany skórne; pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu:</p> <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze; przejsście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania 		
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</p> <p>4) ciąża.</p> <p>5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</p> <p>5) ciąża</p> <p>6) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze</p> <p>7) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>4.5. Leczenie teryflunomidem:</p> <p>1) nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;</p> <p>2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</p> <p>4) podejrzenie uszkodzenia wątroby - należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);</p> <p>5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);</p>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>6) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>7) ciężkie niedobory odporności;</p> <p>8) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:</p> <p>a) hematokryt < 24 % lub</p> <p>b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 /μl lub</p> <p>c) całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 /μl lub</p> <p>d) liczba płytek krwi < 150 000 /μl;</p> <p>9) ciężkie, czynne zakażenia;</p> <p>10) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;</p> <p>11) ciężka hipoproteinemia.</p> <p>4.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <p>1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) nieprzestrzeganie zasad leczenia;</p> <p>3) brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</p> <p>4) czynna choroba tarczycy, chyba, że potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia usprawiedliwiają ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy;</p> <p>5) nietolerancja alemtuzumabu (ciężkie reakcje związane z infuzją, reakcje anafilaktyczne);</p> <p>6) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki z zastosowanego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu;</p> <p>7) zakażenie w trakcie terapii ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</p> <p>8) wiremia HBV, HCV;</p> <p>9) klinicznie istotna choroba autoimmunizacyjna inna niż SM;</p> <p>10) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;</p> <p>11) nowotwór złośliwy.</p>		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>5. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>5.1. Określenie czasu leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem.</p> <p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.) <p>oraz</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>5.2. Określenie czasu leczenia w programie alemtuzumabem.</p> <p>Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 kursów leczenia oraz 48-miesięczny okres obserwacji od podania drugiej dawki leku.</p> <p>5.3. Kryteria kontynuacji leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem:</p> <p>1) terapia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub</p>		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>teryflunomidem może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;</p> <p>2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;</p> <p>3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

9.3. Program lekowy – załącznik B.46

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 kryteria wymienione w punktach: 1.1, 1.2 i 1.3 albo 1.1, 1.2 i 1.4:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (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;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</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</p>	<p>1. Fingolimod Substancja czynna finansowana w ramach programu: chlorowodorek fingolimodu Postać farmaceutyczna, dawka: kapsułka twarda 0.5 mg. Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0.5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>2. Natalizumab Substancja czynna finansowana w ramach programu: natalizumab Postać farmaceutyczna, dawka: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg natalizumabu. Zalecane dawkowanie natalizumabu to 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie. Przerwywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</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 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>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>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciężką, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. 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>a) pacjenci z rozpoznanym zespołem niedoboru odporności,</p>		<p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obligatoryjnie 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 następnego lub włączenie leczenia farmakologicznego; 5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne, c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica; 3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry; 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh); 5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III; 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); 8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby. <p>3. Przeciwwskazania względne do stosowania: Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych: <ol style="list-style-type: none"> a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia; b) blok zatokowo-przedsionkowy; c) istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub>450 milisekund u mężczyzn); 		<p>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> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia, b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji: <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> <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;
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;</p> <p>e) choroba naczyń mózgowych;</p> <p>f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia;</p> <p>g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia;</p> <p>h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</p> <p>i) ciężki zespół bezdechu sennego;</p> <p>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;</p> <p>b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna);</p> <p>c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).</p> <p>4. Kryteria wyłączenia:</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) Rezygnacja pacjenta</p> <p>2) Cięża;</p> <p>3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;</p> <p>4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$;</p> <p>5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności</p>		<p>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;</p> <p>4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;</p> <p>5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</p> <p>6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.</p> <p>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:</p> <p>4.1. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4.2. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające funkcję nerek i wątroby;</p> <p>4.3. Badanie ogólne moczu;</p> <p>4.4. Test ciążowy w moczu;</p> <p>4.5. Rezonans magnetyczny bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 60 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0$ T, grubość przekroju ≤ 5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);</p> <p>4.6. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>4.7. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML.</p> <p>Ponadto w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta, - Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab, - Kartę Ostrzegawczą Pacjenta, - formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia, - pacjenci włączenie do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>górną granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;</p> <p>6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;</p> <p>7) Przejście w postać wtórnie postępującą.</p> <p>5. 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 		<p>rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.</p> <p>5. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów; 2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby; 3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych; 4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdym 12-tu miesiącach leczenia; <p>W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI® od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub - pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI® od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. <p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI® przez dłużej niż 2 lata</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) w przypadku podejrzenia PML lub wywołaną przez JCV neuropatię komórek ziarnistych (GCN, ang. <i>granule cell neuronopathy</i>) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),</p> <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące 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>6. 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). <p>7. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu: Do leczenia substancją czynną natalizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p>		<ol style="list-style-type: none"> 6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti- JCV co 6 miesięcy; 7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ostrej martwicy siatkówki (ARN, ang. <i>acute retinal necrosis</i>). W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem. <p>6. Specjalne środki ostrożności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML lub JCV GCN – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC. Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychicznych). <p>Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI® od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne); - pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI® od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. <ol style="list-style-type: none"> 2) Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych podmiotowych objawów PML a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas leczenia produktem TYSABRI, a także w okresie około 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI 3) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML lub JCV GCN, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe <p>W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>7.1. Wiek od 12 roku życia;</p> <p>7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. albo pkt.7.4.;</p> <p>7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego <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>7.5. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza</p>		<p>może dostarczyć wspierających informacji, niemniej jednak, u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów. Należy szczególnie monitorować pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia PML.</p> <p>4) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.</p> <p>W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML lub JCV GCN. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.</p> <p>5) Po wykluczeniu przez lekarza PML lub JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.</p> <p>7. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w Ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi; 7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta;</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu: U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z poniżej wymienionych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek poniżej 12 roku życia; 2) Ciąża i karmienie piersią; 3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM; 4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru; 5) Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upływie 6-ciu miesięcy od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego; 6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego. <p>9. Kryteria wyłączenia:</p>		<p>każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <ol style="list-style-type: none"> 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>Kryterium wyłączenia z leczenia natalizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rezygnacja pacjenta; 2) Ciąża. 3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek; 4) Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML); <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia, b) w przypadku potwierdzenia PML trwale odstawienie leku. 5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku); 6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku; 7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy); 8) Nowotwory złośliwe; 9) Inne zakażenia oportunistyczne. <p>10. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem. 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</p>		
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: <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 w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>11. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</p> <p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p>		
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <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 <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>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).</p>		
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------	------------------------------

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

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

Tabela 15.
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

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda z 2017 roku	21
Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala EDSS	25
Tabela 3. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (FS)	26
Tabela 4. Czynniki rokownicze w przebiegu MS	29
Tabela 5. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na SOT RRMS oraz RES RRMS, leczenie zaostrzeń/rzutów choroby oraz leczenie objawowe MS	41
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	62
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya®	77
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla fingolimodu wydanych przez zagraniczne organizacje	83
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Rebif 44®	90
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon®	92
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy®	94
Tabela 12. Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera®	95
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone®	96
Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio®	97
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	146

Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, 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. ██████████ *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)*, *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA, 2018
 4. 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
 5. 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
 6. Cegielska J, Kochanowski J. *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. *Terapia* 2006, 171: 26-30
 7. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya®); https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 8. 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: 06.08.2018 r.)
 9. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Rebif 44®); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf (data dostępu: 06.08.2018 r.)
-

-
10. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon®);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 11. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone®);
<https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33337> (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 12. 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: 06.08.2018 r.)
 13. Charakterystyka produktu leczniczego teryflunomid (Aubagio®),
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 14. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med 2010, 362: 402-415
 15. Giovannoni G. Tomic D., Bright J. R., Havrdova E., „No evident disease activity”: *The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis Journal 2017, 23 (9): 1179–1187
 16. Guzik A., Kwolek A., *Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, 2015, 1: 55-62
 17. 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: 06.08.2018 r.)
 18. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, *Společno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała Księga)*, ISBN 978-83-64054-68-6, Warszawa 2014
 19. 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
-

-
20. Kułakowska A., Drozdowski W., *Leczenie interferonami beta i octanem glatirameru a spowolnienie progresji niesprawności u chorych na stwardnienie rozsiane*, Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (4): 145-156
 21. Kurtzke J. F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)*, Neurology November 1983 vol. 33 no. 11 1444
 22. Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G., *Epidemiology of multiple sclerosis*, Revue Neurologique 2016, 172 (1): 3-16
 23. Losy J., Tokarz-Kupczyk E., Wyglądalska-Jernas H., *Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatrii 2010
 24. Losy J. *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego*. Aktual. Neurol. 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
 25. 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
 26. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
 27. MacKenzie, I. S., Morant S. V., Bloomfield G. A. i in., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database*, Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 76-84
 28. 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
 29. Mirowska Guzel D, Członkowska A, *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*. Terapia 2007, 189: 46-9
 30. 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: 06.08.2018 r.)
31. NIHR Horizon Scanning Centre, *Daclizumab High Yield Process for relapsing forms of multiple sclerosis – first or second line*, 2014
 32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r.
 33. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*, Wiadomości lekarskie, 2009, LXII,1; 37-41
 34. Polman Chris H., Stephen C., i in., *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*, ANN NEUROL 2011; 69: 292–302
 35. Potemkowski A., *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna*, Aktualn Neurol 2009, 9 (2), p. 91-97
 36. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozsianego – zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
 37. Pugliatti M., Rosati G., Carton H. i in., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*, European Journal of Neurology 2006, 13: 700-722
 38. 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
 39. Rzepiński Ł., Wawrzyniak S., Niezgodzińska-Maciejek A., i in., *Macierzyństwo w stwardnieniu rozsianym – fakty i mity*, Aktualn Neurol 2013, 13 (1), 31-34
 40. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
-

-
41. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
 42. Stangel M., Penner I., Kallmann B. i in., *Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model*, Ther Adv Neurol Disord 2015, 8 (1): 3-13
 43. Stasiołek M., Mycko M., Selmaj K. *Patogeneza stwardnienia rozsianego*. Polski Przegląd Neurologiczny 2005, 1(3): 92-8
 44. Stasiołek M., Połatyńska K., *Przyszłość terapii stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży*, Child Neurology 2015, 24 (49): 39-46
 45. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <https://www.msif.org/> (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 46. Strona internetowa narodowego towarzystwa stwardnienia rozsianego w Stanach Zjednoczonych <http://www.nationalmssociety.org/> (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 47. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego; <https://www.ptsr.org.pl/pl/> (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 48. Strona internetowa wielkopolskiego oddziału Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego; <http://www.poznan.ptsr.org.pl/> (data dostępu: 06.08.2018 r.)
 49. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 2079-2083
 50. The Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics Technology Assessment Group, *CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics, 2011
 51. 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: 06.08.2018 r.)
-

-
52. Thompson A., Banwell B., Barkhof F. i in., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*, Lancet Neurol 2018, 17: 162-173
 53. Ziólkiewicz J., Kaźmierski R., *Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego*, Neuroskop 2011(13): 112-119
 54. *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
 55. 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

Wytuczne i rekomendacje

56. AAN, American Academy of Neurology, *Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis*, 2018, 1-8
 57. ABN, Association of British Neurologists, *Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis*, Pract Neurol 2015; 15: 273-279
 58. AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, *Final Appraisal Recommendation – 3516: Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg hard capsules*, 2016
 59. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Final Recommendation. Fingolimod (Gilenya®), CDEC 2011, 1-6*
 60. 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
 61. CMSWG, Canadian Multiple Sclerosis Working Group, *Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations*, Can J Neurol Sci 2013; 40: 307-323
 62. ECTRIMS/EAN, European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology, *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis Journal 2018, 1-25
 63. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. i in., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2008; 336 (7650): 924-6
-

-
64. 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*
 65. 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*
 66. IMDH, Isle of Man Department of Health, *Gilenya® (fingolimod). Recommendation 06/13, 2014, 1-10*
 67. NHS, National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, 2013, 1*
 68. NHS, National Health Service England, *Recommendations for an NHS England algorithm to use disease-modifying drugs to treat multiple sclerosis, August 2017, 1-18*
 69. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, *Disease-modifying therapies multiple for multiple sclerosis, NICE 2018, 1-10*
 70. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, *Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline 186, nice.org.uk/guidance/cg186, October 2014, 1-37*
 71. 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*
 72. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 151/2017 z dnia 12 czerwca 2017 r. w sprawie oceny zasadności wprowadzania zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
 73. 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 rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
 74. 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 rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

75. PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document*, Fingolimod, capsule, 0,5 mg, Gilenya®, March 2011, 1-8
 76. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozsianego - zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
 77. 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 rozsianym (ICD-10 G35.0)”
 78. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego
 79. Rekomendacja nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”
 80. 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 rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
 81. 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 glatiramery”
 82. Rekomendacja nr 47/2015 z dnia 1 czerwca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab)
-

we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym

83. 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)”
84. 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
85. Rekomendacja nr 77/2017 z dnia 24 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”
86. 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)”
87. Rekomendacja nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
88. 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 ampułkostrzykawkach 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
-

-
89. Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
 90. 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)”
 91. 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)”
 92. 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)”
 93. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya®)*, SMC No. (992/14), 2014, 1-11
 94. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya®)*, SMC No. (1038/15), 2015, 1-11
 95. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Resubmission. Fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya®)*. SMC No. (763/12), 2012, 1-12
-