



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

**Opracowanie dotyczące oceny zmian w programach  
lekowych B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego  
(ICD-10 G35) i B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego  
po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub  
szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia  
rozsianego (ICD-10 G35)**

Opracowanie nr OT.4320.18.2019

Data ukończenia: 30 października 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	6
3. Problem zdrowotny .....	7
4. Ocena proponowanych zmian – opinie eksperckie .....	10
5. Uwagi analityków Agencji.....	47
6. Źródła.....	49
7. Załączniki.....	50

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

28.08.2019 r.  
PLR.4604.946.2019.PB

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programach lekowych:

- B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
  - B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
- 

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 27.08.2019 r., znak PLR.4604.946.2019.PB (data wpływu do AOTMiT 28.08.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie przygotowania materiałów analitycznych oraz wydania opinii Prezesa AOTMiT poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) oraz B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

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

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

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe.

W przypadku rozpoznanego SM, wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Źródło: OT.4331.31.2018

#### Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15% chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

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

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

Źródło: OT.4331.31.2018

#### Epidemiologia

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

populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, można uznać, że całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Według publikacji Kułakowska 2010 u co najmniej 13,2% pacjentów z SM wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów z SM (zgodnie z kryteriami McDonalda).

Źródło: OT.4331.31.2018

### **Obraz kliniczny**

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ

na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu

2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC.

Źródło: OT.4331.31.2018

### **Diagnostyka**

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

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

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

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw SM. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2017.

Źródło: OT.4331.31.2018

### **Leczenie**

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

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



### **Przebieg naturalny i rokowanie**

W naturalnym przebiegu RRMS, w tym RES (postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby SM, ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis) i SOT (postać z dużą aktywnością choroby pomimo leczenia/brak odpowiedzi na leczenie, ang. Suboptimally Treated Multiple Sclerosis), objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: OT.4331.31.2018

## 4. Ocena proponowanych zmian – opinie eksperckie

Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię do 12 ekspertów klinicznych, uzyskano opinię od 4 ekspertów:

- dr Ryszarda Nowaka - Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii
- prof. dr hab. n. med. Haliny Bartosik-Psujek - Konsultant Wojewódzkiej w dz. neurologii
- prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik - Konsultant Krajowej w dz. neurologii
- dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii

Dodatkowo dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowa w dz. neurologii dziecięcej przekazała opinię, w której zwróciła uwagę na ustaloną dla fingolimodu granice wieku pacjentów kwalifikujących się do programu: „dlaczego dla fingolimodu ustalono jako granice 12 lat, skoro rejestracja jest od 10 lat?”, a także na doprecyzowanie zapisu dotyczącego wykonywania testu ciążowego: „Zapisano, że test ciążowy jest obowiązkowy. Warto dodać dla dziewczynek i jeśli jednak ustalono by wiek od 10 lat, to dodać nie obowiązuje przed rozpoczęciem miesiączkowania” oraz zapisu odnoszącego się do dawkowania u dzieci: „w programie B29 wydaje się, że dawkowanie u dzieci powinno być ustalane indywidualnie”.

Według ekspertów, od których Agencja uzyskała opinie większość zaproponowanych zmian uznanych zostało za zasadne.

Część ekspertów uznała za niezasadne wprowadzenie zmian dotyczących:

- dodania zapisu odnoszącego się do leczenia natalizumabem w programie B.46: „Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego”. W opinii dr n. med. Sławomira Wawrzyniaka – Konsultanta Wojewódzkiego w dz. neurologii zmiana ta jest niezasadna: „zasadność zmiany: NIE ale i tak lek zawsze jest podajemy pod kontrolą personelu med. Ze względu na formę leku – wlew dożylny”.
- uogólnienia zapisu dotyczącego wykonywania test ciążowy w moczu: w opinii prof. dr hab. n. med. Haliny Bartosik-Psujek „powinien zostać poprzedni zapis. Rodzaj testu ciążowego do decyzji lekarza”, dr n. med. Sławomir Wawrzyniak uznał zmianę za zasadną „ale test ciążowy w moczu do decyzji lekarza. Część kobiet nie współżyje o czym jasno mówią i uważam, że po uzyskaniu takiej wiedzy nie ma podstaw jej negocjować i zalecać wykonanie testu ciążowego”.
- doprecyzowania zapisu odnoszącego się do badania moczu dodanie zapisu o wykonaniu badania „z mikroskopową oceną osadu, co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych” w opinii dr n. med. Sławomira Wawrzyniaka zmiana jest niezasadna: „uważam, że powinno być badanie moczu co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych”.
- uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów uniemożliwiających włączenie do leczenia interferonem beta w ramach programu B.29 interferonów beta.

W opinii prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik zmiana jest niezasadna: „Propozycja zmiany: - W przypadku terapii interferonem beta kobiety ciężarne i karmiące włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania interferonu beta u kobiet w ciąży oraz karmiących oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku. U kobiet w wieku rozrodczym, leczonych pozostałymi lekami, wymagane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji”.

Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek zwróciła również uwagę, że: „możliwość stosowania leczenia w ciąży i w okresie karmienia piersią jest aktualnie bardzo intensywnie badana. Powoduje to zmiany wskazań odnośnie różnych leków. Wkrótce (w październiku 2019) mają się zmienić zapisy odnośnie

interferonu beta. W związku z tym proponuję usunąć zapis pod punktem 5, a wprowadzić jako punkt 7 następujący zapis: Stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu Pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku.”

- wykonywanych badań laboratoryjnych, podczas monitorowania leczenia u dorosłych. W opinii prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik zmiana jest niezasadna w odniesieniu do leczenia teryflunomidem: „należy uwzględnić zapis CHPL: aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.”

W poniższej tabeli zestawiono proponowane zmiany w programach lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” wraz z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Tabela 1. Zmiany dotyczące leczenia fingolimodem w ramach programu B.46

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia <u>fingolimodem</u>:</b>						
1.	1.1 Wiek od 18 roku życia	1) Wiek od 12 roku życia	TAK	TAK Wg CHPL leku Gilenya można ją stosować od 10 roku życia	TAK Potwierdzone w badaniu klinicznym. Chitnis T i wsp. Trial of fingolimod versus interferon beta 1 a in pediatric MS. N. Engl J Med. 2018;379:1017-1027	TAK
2.	1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) – oparte na kryteriach diagnostycznych <b>McDonalda (2010)</b> , włącznie z badaniem rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, <b>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;</b>	3) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na <b>aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda</b> , łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu, <b>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;</b>	TAK	TAK Zgodne z wytycznymiECTRIMS Z 2018 - zapis racjonalny ze względu na częstą aktualizację kryteriów	TAK Nowy zapis nie będzie wymuszał kolejnych modyfikacji programu po publikacji nowych kryteriów	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
3.	<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 (<b>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</b>)</p> <p>lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (<b>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b>);</p>	<p>4) 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 (<del>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</del>)</p> <p>lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (<del>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</del>);</p>	TAK	<p>TAK</p> <p>Kryteria są zbyt restrykcyjne</p> <p>Kryteria nieskuteczności leczenia w I linii, a tym samym kryteria włączenia do II linii są zbyt restrykcyjne i niezgodne z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 oraz z wytycznymi europejskim i amerykańskimi z 2018 roku.</p> <p>Te zapisy należy zmienić na następujące:</p> <p>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) 1 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (<del>wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost</del></p>	TAK Zapis zgodny z potrzebą praktyki klinicznej	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
				<p>e- 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub</p> <p>e- 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych)</p> <p>lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p>		
4.	<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. <b>(w sumie nie mniej niż 9 zmian);</b></p>	<p>b) 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 <b>(w sumie nie mniej niż 9 zmian);</b></p>	TAK	<p>TAK</p> <p>Kryteria są zbyt restrykcyjne, zapis ten należy zmienić na następujący:</p> <p>2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p>	<p>TAK</p> <p>Przed wszystkim ważne jest ile jest NOWYCH zmian</p>	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
5.	Brak zapisu w aktualnym programie	Do programu kwalifikuje się: 8) Pacjentów uprzednio leczonych fingolimodem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień przed rozpoczęciem terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia	TAK	TAK Zapewnienie kontynuacji leczenia	TAK Szansa na kontynuację leczenia dla chorych, którzy sami dotychczas płacili za lek	TAK
<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>						
6.	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) Rezygnacja pacjenta <b>2) Cięża</b> <b>3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;</b> (pkt 5: Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji: 1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:  a) 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 liczbie układów funkcjonalnych) lub	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Rezygnacja pacjenta lub <b>nieprzestrzeganie zasad leczenia</b> <b>3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</b>	TAK	TAK Zgodne z aktualnymi wytycznymiECTRIMS Z 2018 zapis jest racjonalny – dostosowuje program lekowy do zmian w ChPL	TAK Przetestowane w badaniach klinicznych	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	<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: - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</p> <p>c) 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.)</p> <p><b>4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej 0.2 x 10<sup>9</sup>/l;</b></p> <p><b>5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;</b></p> <p><b>6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu</b></p> <p>7) Przejście w postać wtórnie postępująca.</p>					

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Określenie czasu leczenia:</b>						
7.	<p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się <b>wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</b></p> <p><b>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</b></p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów: - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (<b>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</b>) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (<b>wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b>),</p> <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</p> <p>c) zmiany w badaniu rezonansu</p>	<p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się <b>wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</b></p> <p><b>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</b> wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów: - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (<b>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</b>) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (<b>wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b>),</p> <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</p> <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy</p>	TAK	TAK Aktywność utrzymująca się mimo terapii wskazuje na nieskuteczność	TAK Zmiana zasadna	TAK



Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	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.	stwierdza się jedno z poniższych: - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.				
<b>Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</b>						
8.	Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów: 1) liczba i ciężkość rzutów: - 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  <b>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</b>  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).	Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy <b>u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia</b> (Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: 1) Przejście w postać wtórnie postępującą; 2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego) i <b>kryteriów nieskuteczności</b> (za brak skuteczności przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: 1) Liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami lub b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia; 2) Progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu	TAK	TAK Zgodne z aktualnymi wytycznymiECTRIMS Z 2018	TAK Zapis racjonalny ale warto doprecyzować : pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia leczenia fingolimodem	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
		neurologicznego o co najmniej: <b>a) 2 pkt. EDSS, gdy EDSS do 3,5</b> <b>b) 1 pkt. EDSS, gdy EDSS od 4,0</b> 3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;				
9.	Brak zapisu w aktualnym programie	<b>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnana jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia.</b>  <b>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</b>	TAK	TAK Umożliwia właściwą kontynuację leczenia	TAK Zapis racjonalny	TAK Uważam, że warto byłoby rozważyć zapis: po osiągnięciu 60 r.ż. i min. 5 lat leczenia bez aktywności choroby przedstawienie pacjentowi danych „ryzyko i korzyść” dalszego leczenia. (mam na myśli brak wystarczających danych o efektach leczenia pacjentów powyżej 60 r.ż. Dane te są albo skąpe albo niejednoznaczne)
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</b>						
10.	1.3 Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte <b>do 60 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej	<b>1) Rezonans magnetyczny z kontrastem;</b> Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte <b>do 90 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed	TAK	TAK Wydłużenie okresu „ważności” MRI jest w pełni zasadne	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	dawki leku.	zastosowaniem pierwszej dawki. <b>W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</b>				
11.	Brak zapisu w aktualnym programie	<b>2) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS</b>	TAK	TAK Ocena stanu neurologicznego jest konieczna	TAK Zapis racjonalny	TAK
12.	1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;	3) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby i <b>nerek</b>	TAK	TAK Zgodne z ChPL	TAK Zapis racjonalny	TAK
13.	Brak zapisu w aktualnym programie	5) Badanie ogólne moczu	TAK	TAK Ze względu na bezpieczeństwo chorego	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
15.	1.7. <b>U kobiet w wieku reprodukcyjnym</b> – test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;	6) Test ciążowy w moczu	TAK	NIE Powinien zostać poprzedni zapis. Rodzaj testu ciążowego do decyzji lekarza	TAK Zapis racjonalny	TAK ale test ciążowy w moczu – do decyzji lekarza. Część kobiet nie współżyje o czym jasno mówią i uważam, że po uzyskaniu takiej wiedzy nie ma podstaw jej negocjować i zalecać wykonanie testu ciążowego.
<b>Monitorowanie leczenia:</b>						
16.	Brak zapisu w aktualnym programie	Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące	TAK	TAK Ocena stanu neurologicznego jest konieczna	TAK Zapis racjonalny	TAK
17.	Rezonans magnetyczny <b>z kontrastem</b> – po każdych 12 miesiącach leczenia	Rezonans magnetyczny po każdych 12 miesiącach leczenia – <b>podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego</b>	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie nie ma wskazań do MRI z kontrastem	TAK Warto doprecyzować: pierwszy kontrolny rezonans magnetyczny po 6 miesiącach leczenia i potem po każdych 12 miesiącach leczenia od pierwszego kontrolnego rezonansu – podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego	TAK

Tabela 2. Zmiany dotyczące leczenia natalizumabem w ramach programu B.46

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem:</b>						
1.	Brak zapisu w aktualnym programie	2) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK
2.	1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) – oparte na kryteriach diagnostycznych <b>McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu</b>	3) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na <b>aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda, łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu,</b>	TAK	TAK Zgodne z wytycznymiECTRIMS Z 2018 – zapis racjonalny ze względu na cykliczną aktualizację kryteriów	TAK Zapis racjonalny	TAK
3.	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: 1) liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami <b>(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)</b> lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach	4) 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: 1) liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami <b>(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)</b>	TAK	TAK Kryteria są nadal zbyt restrykcyjne. Kryteria nieskuteczności leczenia w I linii, a tym samym kryteria włączenia do II linii są zbyt restrykcyjne i niezgodne z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2016 oraz z wytycznymi europejskim i amerykańskimi z 2018 roku. Te zapisy należy zmienić na następujące:	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	leczenia ( <b>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b> );	lub b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia ( <b>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b> );		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:  1) liczba i ciężkość rzutów:  a) 1 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych)  lub  b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia ( <b>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego</b> );		
4.	Brak zapisu w aktualnym programie	Do programu kwalifikuje się: 8) Pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego	TAK	TAK Zapewnienie kontynuacji leczenia	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
		sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień przed rozpoczęciem terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia				
<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>						
5.	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:  1) Rezygnacja pacjenta  <b>2) Ciąża</b>  3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia – <b>pominięcie dwóch kolejnych dawek</b>  5) <b>Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</b>  7) <b>Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);</b>	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:  <b>1) Przejście w postać wtórnie postępująca;</b>  2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia  <b>3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</b>  <del>5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</del>  <del>7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);</del>	TAK	TAK  Zapis jest zgodny z wytycznymi i racjonalny – dostosowuje postępowanie do zmian w ChPL	TAK  Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</b>						
6.	<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"> <li>- 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</li> <li>- 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</li> </ul> <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>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy <b>u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia</b></p> <p>(Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą;</p> <p>2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia</p> <p>3) Pojawienie się przeciwskażeń do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego)</p> <p>i</p> <p><b>kryteriów nieskuteczności</b> (za brak skuteczności przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>1) Liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami lub</li> <li>b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia;</li> </ul> <p>2) 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"> <li>a) 2 pkt. EDSS, gdy EDSS do 3,5</li> <li>b) 1 pkt. EDSS, gdy EDSS od 4,0</li> </ul>	TAK	TAK Zgodne z wytycznymi	TAK Zmiana zasadna	TAK



Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
		3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+) b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;				
7.	Brak zapisu w aktualnym programie	<b>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia.</b> <b>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</b>	TAK	TAK Umożliwia właściwą kontynuację leczenia	TAK Zmiana zasadna	W pkt. 10 programu lekowego B.46 – fingolimod po osiągnięciu 60 r.ż. ale większość pacjentów obecnie leczonych natalizumabem nie przekracza 50 r.ż.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</b>						
8.	4.5 Rezonans magnetyczny <b>bez i po podaniu kontrastu</b> w okresie nie dłuższym niż <b>60 dni</b> do podania leku, <b>wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera <math>\geq 1,0</math> T, grubość przekroju <math>\leq 5</math> mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);</b>	1) Rezonans magnetyczny <b>z kontrastem;</b> Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte <b>do 90 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki. <b>W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</b>	TAK	TAK Wydłużenie okresu „ważności” badania MRI jest w pełni zasadne	TAK Zmiana zasadna	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Inicjacja leczenia:</b>						
9.	Brak zapisu w aktualnym programie	Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	TAK	TAK Ze względu na bezpieczeństwo chorego i zapisy w ChPL	TAK Zmiana zasadna	NIE ale i tak lek zawsze jest podajemy pod kontrolą personelu med. Ze względu na formę leku – wlew dożylny
<b>Monitorowanie leczenia:</b>						
10.	1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów;	Brak zapisu w proponowanym programie	TAK	TAK	TAK Zmiana zasadna	TAK
11.	2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby	2) Badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych <b>w 3., 6., 9. I 12 miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych</b>	TAK	TAK Zgodne z ChPL	TAK Zmiana zasadna	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik-Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
12.	Brak zapisu w aktualnym programie	Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące	TAK	TAK Ocena stanu neurologicznego jest konieczna	TAK Zmiana zasadna	TAK
13.	4) Rezonans magnetyczny <b>bez i po podaniu kontrastu</b> po każdym 12-tu miesiącach leczenia;	Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia – <b>podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego</b>	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie. jeśli pacjent jest stabilny klinicznie nie ma wskazań do MRI z kontrastem	Warto doprecyzować: pierwszy kontrolny rezonans magnetyczny po 6 miesiącach leczenia i potem po każdym 12 miesiącach leczenia od pierwszego kontrolnego rezonansu – podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego	TAK

Tabela 3. Zmiany dotyczące leczenia alemtuzumabem w ramach programu B.46

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia alemtuzumabem:</b>						
1.	2) Brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem	Brak zapisu w proponowanym programie	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK
2.	Brak zapisu w aktualnym programie	2) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK
3.	1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego (RRMS) – oparte na kryteriach diagnostycznych <b>McDonalda (2010)</b> , łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu	3) Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego (RRMS) oparte na <b>aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda</b> , łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu,	TAK	TAK Zgodne w wytycznymi ECTRIMS z 2018 roku zapis racjonalny ze względu na częstą aktualizację kryteriów	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
4.	Brak zapisu w aktualnym programie	W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, lub w przypadku nieskuteczności leczenia dopuszcza się w ramach programu zamianę na inny lek o innym mechanizmie działania. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Lekowych.	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK
5.	Brak zapisu w aktualnym programie	Do programu kwalifikuje się: 8) Pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień przed rozpoczęciem terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.	TAK	TAK Umożliwia kontynuację leczenia	TAK Zapis racjonalny	TAK
<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>						
5.	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:  1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;  2) nieprzestrzeganie zasad leczenia;  3) brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);  4) czynna choroba tarczycy, chyba, że potencjalne korzyści z	Spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:  <b>1) Przejście w postać wtórnie postępującą;</b>  <b>2) Rezygnacja pacjenta</b> lub nieprzestrzeganie zasad leczenia  <b>3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego</b>	TAK	TAK Zgodne w wytoczonymi ECTRIMS z 2018 roku oraz ChPL leku	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	<p>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>					
<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b>						
8.	Brak zapisu w aktualnym programie	<p><b>Za brak skuteczności uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</b></p> <p><b>1) liczba i ciężkość rzutów:</b> <b>a) 2 lub więcej rzutów</b></p>	TAK	TAK Aktywność utrzymująca się mimo terapii świadczy o nieskuteczności	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
		<p>umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia</p> <p>2) Progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <p>a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5 b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0</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 (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p>				
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia:</b>						
10.	4) rezonans magnetyczny <b>przed i po podaniu kontrastu</b> ; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie <b>60 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;	1) Rezonans magnetyczny <b>z kontrastem</b> ; Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte <b>do 90 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki. <b>W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</b>	TAK	TAK Wydłużenie okresu „ważności” badania MRI jest w pełni zasadne	TAK Zapis racjonalny	TAK
11.	1) badania biochemiczne w tym oceniające: <b>c) funkcje tarczycy;</b>	Brak zapisu w proponowanym programie	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
12.	5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.	Brak zapisu w proponowanym programie	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK
13.	6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;	6) test ciążowy w moczu	TAK	NIE Proponuję zostawić zapis rodzaj testu (mocz, krew) do decyzji lekarza	TAK Zapis racjonalny	TAK ale test ciążowy w moczu – do decyzji lekarza prowadzącego (część kobiet nie współżyje o czym jasno mówią i uważam, że po uzyskaniu takiej wiedzy nie ma podstaw jej negować i zalecać wykonanie testu ciążowego)
14.	Brak zapisu w aktualnym programie	Ponadto pacjenci włączeni do leczenia powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.	TAK	TAK Zapis konieczny ze względu na bezpieczeństwo chorego	TAK Zapis racjonalny	TAK



Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Inicjacja leczenia:</b>						
15.	Brak zapisu w aktualnym programie	Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	TAK	TAK Ze względu na bezpieczeństwo chorego i zapis w ChPL	TAK Zapis racjonalny	TAK
<b>Monitorowanie leczenia:</b>						
16.	3) Przed drugim podaniem leku: c) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.	1) badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące	TAK	TAK Ocena kliniczna jest niezbędna	TAK Zapis racjonalny	TAK
17.	1) co miesiąc: c) badanie ogólne moczu,	2) badanie moczu z <b>mikroskopową oceną osadu</b> , co miesiąc <b>Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych.</b>	TAK	TAK Zgodne z ChPL	TAK Zapis racjonalny	NIE uważam, że powinno być badanie moczu co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
18.	2) co 3 miesiące oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH);	3) Stężenie TSH w surowicy co 3 miesiące. <b>Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych</b>	TAK	TAK Zgodne z ChPL	TAK Zapis racjonalny	TAK
19.	3) przed drugim podaniem leku: b) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV,	Przed drugim podaniem leku: b) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV <b>oraz RTG klatki piersiowej</b>	TAK	TAK Zgodne z ChPL	TAK Zapis racjonalny	TAK ale mam wątpliwości do RTG klatki piersiowej (dodatkowe naświetlanie pacjenta) ewentualnie z dopiskiem do decyzji lekarza prowadzącego

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Haliny Bartosik-Psujek zgłosiła uwagę dotyczącą leczenia alemtuzumabem w ramach programu B.46: „Alemtuzumab w programie jest możliwy do stosowania tylko w agresywnej postaci stwardnienia rozsianego. Biorąc pod uwagę komunikat EMA z 04.2019, w którym wyraźnie napisano, że wskazaniem pozostaje nieskuteczność minimum 2 leków z I linii leczenia, program rozmija się bardzo z wytycznymi EMA. Proponuję w programie B46 w części „ Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem” wprowadzić zmiany w drugiej części zapisu: Do leczenia alemtuzumabem kwalifikowani są pacjenci, wcześniej nieleczeni alemtuzumabem, spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4 u których mimo pełnego i odpowiedniego leczenia co najmniej dwoma innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stwierdza się nadal wysoce aktywny przebieg choroby lub u pacjentów u których wszystkie inne leki są przeciwwskazane lub nie mogą być stosowane z innych przyczyn”.

**Tabela 4. Zmiany dotyczące leczenia interferonem beta, octanem glatimeru, fumaranem dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunoidem w ramach programu B.29**

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</b>						
1.	<p>3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3 tj.:</p> <p>3. Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem, alemtuzumabem:</p> <p>1) czas trwania choroby:</p> <p>a) od 0 do 3 lat - 6 pkt.,</p> <p>b) od 3 do 6 lat - 4 pkt.,</p> <p>c) powyżej 6 lat - 2 pkt.;</p> <p>2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:</p> <p>a) 3 i więcej - 5 pkt.,</p> <p>b) od 1 do 2 - 4 pkt.,</p> <p>c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt.,</p> <p>d) brak rzutów - 1 pkt;</p> <p>3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczęciu leczenia):</p> <p>a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt.,</p> <p>b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt.,</p> <p>c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.</p>	<p>3) Stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;</p>	TAK	TAK Uproszczenie zapisów programu	TAK Zapis racjonalny	TAK
2.	<p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p>	<b>Brak zapisu w proponowanym programie.</b>	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
3.	Brak zapisu w aktualnym programie.	<b>c) Pacjenci uprzednio leczeni przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu;</b>	TAK	TAK Umożliwi właściwą kontynuację leczenia	TAK Zapis racjonalny	TAK
4.	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.	2. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo <b>jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta</b> albo w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie umożliwi terapię dostosowaną do pacjenta	TAK Zapis racjonalny	TAK
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b>						
5.	2.1. Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań: 1) nadwrażliwość na interferon beta; 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; 3) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub	5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.	TAK	TAK Uproszczenie zapisów programu	NIE Propozycja zmiany: - W przypadku terapii interferonem beta kobiety ciężarne i karmiące włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	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/ $\mu$ l; 9) istotna klinicznie niedokrwistość; 10) ciąża; 11) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.				dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania interferonu beta u kobiet w ciąży oraz karmiących oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku. U kobiet w wieku rozrodczym, leczonych pozostałymi lekami, wymagane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji;	
6.	<b>2.2.</b> Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:  1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; 3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	4) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;  - <b>W przypadku terapii octanem glatirameru 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. U kobiet w wieku rozrodczym, leczonych pozostałymi lekami, wymagane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji;</b>	TAK	TAK  Możliwość stosowania leczenia w ciąży i w okresie karmienia piersią jest aktualnie bardzo intensywnie badana. Powoduje to zmiany wskazań odnośnie różnych leków. Wkrótce (w październiku 2019 ) mają się zmienić zapisy odnośnie interferonu beta. W związku z tym	TAK  Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
				<p>proponuję usunąć zapis pod punktem 5, a wprowadzić jako punkt 7 następujący zapis:</p> <p>Stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu Pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku.</p>		
7.	2.3. Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:	5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	<p>1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;</p> <p>3) ciąża;</p> <p>4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>					
8.	<p>2.4. Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta -1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <p>1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon;</p> <p>2) rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży;</p> <p>3) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze;</p> <p>4) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>5) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.</p>	5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK
9.	<p>2.5. Przeciwwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby</p>	5) Brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	(klasa C według skali Childa-Pugha); 3) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym; 4) ciężkie niedobory odporności; 5) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:					
<b>Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:</b>						
6.	1) czas trwania choroby: a) od 0 do 3 lat - 6 pkt., b) od 3 do 6 lat - 4 pkt., c) powyżej 6 lat - 2 pkt.; 2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku: 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; 3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia): 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.	<b>Brak zapisu w proponowanym programie.</b>	TAK	TAK Uproszczenie zapisów programu	TAK Zapis racjonalny	TAK
<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>						
7.	4.1. Leczenie interferonem beta: <b>1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);</b> <b>4) ciąża;</b>	3. Kryteria wyłączenia z programu: <b>Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</b>	TAK	TAK Uproszczenie zapisów programu	TAK Zapis racjonalny	TAK



Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	<p>5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);</p> <p>6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p> <p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,</p> <p>b) leukopenia poniżej 3000/<math>\mu</math>l,</p> <p>c) limfopenia poniżej 500/<math>\mu</math>l,</p> <p>d) trombocytopenia poniżej 75000/<math>\mu</math>l - 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>					
8.	<p>4.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <p>1) <b>nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</b></p> <p>4) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu.</p> <p><b>Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</b></p>	TAK	<p>TAK</p> <p>Zgodne z wytycznymi ECTRIMS 2018 i CHPL leku</p>	<p>TAK</p> <p>Zapis racjonalny</p>	TAK
9	<p>4.3. Leczenie fumaranem dimetylu:</p> <p>1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) ciąża.</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p><b>Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych</b></p>	TAK	<p>TAK</p> <p>Uzasadnione klinicznie</p>	<p>TAK</p> <p>Zapis racjonalny</p>	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<b>w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</b>				
10.	<p><b>4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:</b></p> <p>1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) przejście w postaci wtórnie postępującego pogorszenia 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>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p><b>Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</b></p>	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK
11.	<p><b>4.5. Leczenie teryflunomidem:</b></p> <p>1) nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;</p> <p>2) przejście w postaci wtórnie postępującego - 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</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p><b>Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</b></p>	TAK	TAK Uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	trzykrotnie górną granicę normy (GGN); 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha); 6) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym; 7) ciężkie niedobory odporności; 8) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość: a) hematokryt < 24 % lub b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 / $\mu$ l lub c) całkowita liczba neutrofilii $\leq$ 1 500 / $\mu$ l lub d) liczba płytek krwi < 150 000 / $\mu$ l; 9) ciężkie, czynne zakażenia; 10) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych; 11) ciężka hipoproteinemia.					
<b>Określenie czasu leczenia w programie:</b>						
8.	Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji: 1) liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych ( <b>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</b> ) lub b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6	Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji (pkt 1 oraz pkt 2). 1) liczba i ciężkość rzutów: a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych ( <del>wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie</del>	TAK	TAK	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
	miesiącach ( <b>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.</b> )	układów funkcjonalnych)-lub b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach ( <del>wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.</del> )				
<b>Badania przy kwalifikacji:</b>						
9.	3) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie <b>60 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;	4) Rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; (Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie <b>90 dni</b> od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku.	TAK	TAK Wydłużenie okresu „ważności” badanie MRI jest uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK
10.	Brak zapisu w aktualnym programie.	<b>W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia).</b>	TAK	TAK Wydłużenie okresu „ważności” badanie MRI jest uzasadnione klinicznie	TAK Zapis racjonalny	TAK
11.	5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.	<b>Brak zapisu w aktualnym programie.</b>	TAK	TAK Badanie płynu mózgowo – rdzeniowego w przypadkach wątpliwych diagnostycznie jest obecnie wymagane przez kryteria diagnostyczne Mcdonalda z 2017	TAK Zapis racjonalny	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
<b>Monitorowanie leczenia:</b>						
12.	<p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,</li> <li>– następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,</li> </ul>	<p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,</li> <li>– <b>następnie minimum co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii z rozmazem i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,</b></li> </ul>	TAK	TAK Zmiana uzasadniona klinicznie	TAK Zapis racjonalny NIE (dot. leczenia teryflunomidem) Należy uwzględnić zapis CHPL: aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych	TAK
13.	<p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>b) u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc,</li> <li>– następnie co 3 miesiące;</li> </ul>	<p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>b) u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc,</li> <li>– <b>następnie co 3 miesiące lub częściej w razie konieczności (do decyzji lekarza leczącego);</b></li> </ul>	TAK	TAK Zmiana uzasadniona klinicznie	TAK Zapis racjonalny NIE (dot. leczenia teryflunomidem) Należy uwzględnić zapis CHPL: aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych	TAK

Lp.	Aktualny zapis	Proponowana zmiana	Dr n. med. R. Nowak	Prof. dr hab. n. med. H. Bartosik- Psujek	Prof. dr hab. n. med. A. Słowik	Dr n. med. S. Wawrzyniak
14.	1) rezonans magnetyczny <b>przed i po podaniu</b> kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;	2) rezonans magnetyczny <del>przed i po podaniu kontrastu</del> – po każdym 12 miesiącach leczenia <b>(podanie kontrastu do decyzji lekarza leczącego)</b> ;	TAK	TAK	TAK Warto doprecyzować: pierwszy kontrolny rezonans magnetyczny po 6 miesiącach leczenia i potem po każdym 12 miesiącach leczenia od pierwszego kontrolnego rezonansu – podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego	TAK
15.	Brak zapisu w aktualnym programie.	<b>5) Pozostałe badania powinny być wykonywane zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</b>	TAK	TAK Umożliwia prowadzenie badań kontrolnych zgodnie z aktualizowanymi zapisami w ChPL	TAK Zapis racjonalny	TAK

## 5. Uwagi analityków Agencji

W opinie analityków Agencji spośród zaproponowanych zmian kluczowe znaczenie ma:

1. rozszerzenie refundacji fingolimodu na populację dzieci od 12 r.ż.;
2. uproszczenie kryteriów kwalifikacji do programu B.29, tj. zastąpienie punktowego systemu kwalifikacji wymogiem stanu neurologicznego w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;
3. przeniesienie alemtuzumabu z programu lekowego B.29 do programu B.46.

Lek Gilenya (fingolimod) jest zarejestrowany w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego w następujących grupach dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 10 r.ż.:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, 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-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Na końcu rozdziału zamieszczono informacje dot. skuteczności w populacji dzieci i młodzieży pochodzące z ChPL Gilenya.

Lek Gilenya był oceniany przez Agencję [redacted] w ramach opracowania OT.4331.18.2019 z 18.07.2019 r. W stanowisku nr 61/2018 z dnia 29.07.2019 r. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu. W rekomendacji nr 59/2019 z dnia 29.07.2019 r. Prezes AOTMiT rekomendował jednak objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya w ww. wskazaniu (rekomendacja dot. ponadto [redacted]).

Zgodnie z danymi NFZ w programie B.46 w latach 2015-2016 nie leczono pacjentów w przedziale wiekowym 0-17 lat, a w latach 2017-2018 leczono po jednym pacjencie każdego roku. Zgodnie z aktualną listą refundacyjną koszt 28-dniowej terapii lekiem Gilenya w dawce 50 mg dziennie to 7128,89 zł. Z kolei koszt jednej dawki leku Tysabri (natalizumab), podawanej co 28 dni, wynosi 6686,06 zł. Leki są bezpłatne dla pacjenta. Powyższe koszty mogą być niższe z uwagi na ewentualne RSS.

W opinii prof. dr hab. med. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowej w dz. neurologii, uproszczenie kryteriów kwalifikacji do programu B.29 będzie miało niewielki wpływ na populację leczonych pacjentów. Większość chorych jest już leczonych, a ekspert nie przypomina sobie sytuacji, w której pacjent ze zdiagnozowanym SM nie mógł być zakwalifikowany do programu.

Przeniesie alemtuzumabu bez zmiany zapisów programów lekowych nie wiąże się ze zmianą populacji i nie wpływa na budżet NFZ.

### **Dodatkowa uwaga analityków do wprowadzenia zmian w programie B.46**

Zgodnie z zaproponowanymi zmianami fingolimod ma być dostępny dla dzieci od 12 r.ż. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Gilenya, dawkowanie leku uzależnione jest od masy ciała dziecka. Dla dzieci (w wieku 10 lat i starszych) o masie ciała  $\leq 40$  kg jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę, dzieci i młodzież o masie ciała  $>40$  kg jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Obecnie na liście leków refundowanych znajduje się Gilenya 28 kapsułek twardych à 0,5 mg. Na liście brak leku w dawce 0,25 mg, której mogą wymagać pacjenci po zmianie zapisów programu lekowego.

### **ChPL Gilenya**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg (dobór dawki w oparciu o masę ciała i pomiar ekspozycji) zostały ustalone w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do  $<18$  lat, z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Badanie D2311 (PARADIGMS) było podwójnie ślepe, podwójnie pozorowanym badaniem kontrolowanym aktywnym leczeniem, o elastycznym czasie trwania nieprzekraczającym 24 miesięcy, w którym uczestniczyło 215 pacjentów w wieku od 10 do  $<18$  lat ( $n=107$  leczonych fingolimodem, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30  $\mu$ g we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Mediany wartości dotyczących charakterystyki wyjściowej wyniosły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i ważyła >40 kg (95,3%). Łącznie 180 (84%) pacjentów ukończyło główną fazę badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a).

**Tabela 5. Badanie D2311 (PARADIGMS): najważniejsze wyniki**

	Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
	N=107	N=107 <sup>#</sup>
<b>Kliniczne punkty końcowe</b>		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122**	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	85,7**	38,8
<b>Punkty końcowe w badaniu MRI</b>		
Roczny wskaźnik liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych	n=106	n=102
Skorygowana średnia	4,393**	9,269
Liczba zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu na jedno badanie, do miesiąca 24.	n=105	n=95
Skorygowana średnia	0,436**	1,282
Roczny wskaźnik atrofii mózgu od stanu wyjściowego do miesiąca 24.	n=96	n=89
Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48*	-0,80
<sup>#</sup> Jeden pacjent losowo przydzielony do leczenia interferonem beta-1a we wstrzyknięciu domięśniowym nie był w stanie połączyć leku podwójnie pozorowanego i wycofał się z badania. Ten pacjent został wykluczony z pełnej analizowanej grupy i z populacji do oceny bezpieczeństwa. * p<0,05, ** p<0,001, w porównaniu z interferonem beta-1a. Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych zostały przeprowadzone na pełnej analizowanej grupie.		



## 6. Źródła

- ChPL Gilenya** Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), data dostępu: 25.10.2019 r.
- Raport  
OT.4331.31.2018** Opracowanie dotyczące oceny zasadności refundacji leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, 04 października 2018 r.
- Szczeklik 2018** Gajewski P., et al.: Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, Medycyna Praktyczna, 2018

## 7. Załączniki

- Załącznik 1.** Aktualny program lekowy B.29
- Załącznik 2.** Aktualny program lekowy B.46
- Załącznik 3.** Proponowany program lekowy B.29
- Załącznik 4.** Proponowany program lekowy B.46