



IGNORANTIA NOCET

# Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Bristol Myers Squibb

Warszawa, 14.05.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

14 maja 2021 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 grudnia 2020 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol Myers Squibb, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	13
3.3. Etiologia i patogenezę .....	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	28
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	28
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	29
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	35
3.7.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna.....	56
<b>4. Interwencja – ozanimod .....</b>	<b>59</b>
4.1. Rekomendacje finansowe .....	61
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>62</b>

---

---

<b>6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>71</b>
6.1. Opis komparatorów .....	74
<b>7. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>78</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>81</b>
<b>9. Kierunki analiz .....</b>	<b>82</b>
9.1. Analiza kliniczna.....	82
9.2. Analiza ekonomiczna .....	86
<b>9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>87</b>
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>88</b>
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	88
10.2. Rekomendacje AOTMiT .....	88
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>110</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>111</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
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
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annual Relapse Rate</i> – roczna częstość rzutów choroby
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD8	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – klinicznie izolowany zespół
CMSWG	ang. <i>Canadian Multiple Sclerosis Working Group</i> – kanadyjska grupa robocza zajmująca się stwardnieniem rozsianym
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DHO-DH	ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza dihydroorotanowa
DIS/DIT	ang. <i>dissemination of lesions in space and time</i> – rozpowszechnienie MS w przestrzeni i czasie
DMT	ang. <i>disease-modifying treatment</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
Dz. U.	Dziennik ustawy
EAN	ang. <i>European Academy of Neurology</i> – Europejska Akademia Neurologii
EBV	ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barr
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niesprawności
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FD	fumaran dimetylu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
FIN	fingolimod
fT3/fT4	trijodotyronina/wolna frakcja tyroksyny
GA	octan glatirameru
Gd/GD	gadolin
GKS	glikokortykosteroidy

Skrót	Rozwinięcie
GNDS	ang. <i>The Guy's Neurological Disability Scale</i> – skala Nie sprawności Neurologicznej Szpitala Guy
HDA	ang. <i>high disease activity</i> – choroba o dużej aktywności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
i.m.	łac. <i>intramuscular</i> – domięśniowo
i.t.	dokanałowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
MEF	sól wodorooetylu fumaranu
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIT	mitoksantron
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożony wskaźnik oceny funkcji w MS
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSIS	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i> – skala wykorzystująca ocenę niepełnosprawności przeprowadzoną przez samego chorego
MZ	Minister Zdrowia, Ministerstwo Zdrowia
NADPH	Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy – forma zredukowana NADP <sup>+</sup> (ester fosforanowy dinukleotydu)
NAT	natalizumab
n/d	nie dotyczy
NHS	ang. <i>National Health Service England</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
Nrf2	ang. <i>nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2</i> – czynnik jądrowy
OB	Odczyn Biernackiego
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
OZA	ozanimod
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – test dodawania ze słuchu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	program lekowy

Skrót	Rozwinięcie
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane
p.r.	łac. <i>per rectum</i> – doodbytniczo
PRMS	ang. <i>progressive-relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PVR	ang. <i>post void residual urine</i> – objętość moczu zalegającego po mikcji
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RES RRMS	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – szybko rozwijająca się, ciężka, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RIS	ang. <i>radiologically isolated syndrome</i> – zespół izolowany radiologicznie
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
s.c.	łac. <i>subcutanea</i> – podskórnice
s.l.	łac. <i>sub linguam</i> – podjęzykowo
SM	ang. <i>sclerosis multiplex</i> , łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SNRS	ang. <i>Scripps Neurological Rating Scale</i> – skala Scripps
SOT RRMS	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego mimo stosowania interferonu beta-1a (w tym pegylowanego), interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru lub teryflunomidu
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
S1P	ang. <i>sphingosine 1-phosphate</i> – receptor fosforanu sfingozyny
TER	teryflunomid
TSH	hormon tyreotropowy/tyreotropina
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VZV	ang. <i>Varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej i półpaśca
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach analizy przedstawiono opis problemu zdrowotnego oraz wnioskowanej interwencji. Ponadto, na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W następstwie tego procesu zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

<b>POPULACJA</b>	Dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.
<b>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA</b>	<p>Na stwardnienie rozsiane na świecie choruje ponad 2,8 miliona osób, a liczba osób dotkniętych MS w Polsce to ponad 40 tysięcy chorych.</p> <p>Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, przewlekłą, postępującą i nieuchronnie prowadzącą do inwalidztwa. Przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, dlatego terapia powinna być dostosowana do potrzeb chorego, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo, jak również wygodę stosowania (tabletki, iniekcja, infuzja), która jest bezpośrednio związana ze stosowaniem się chorego do zaleceń terapeutycznych.</p> <p>Obecnie nie jest znane leczenie przyczynowe, a stosowane terapie mają na celu modyfikować przebieg choroby, jednak żadnej z aktualnie finansowanych w Polsce terapii nie można określić jako idealnie równoważącej wszystkie ww. cechy (tj. skuteczność, bezpieczeństwo i wygodę stosowania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie podawane w postaci iniekcji (np. interferony, octan glatirameru) cechują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, jednak u wielu chorych odpowiedź na leczenie jest suboptymalna. Problemem bywa również stosowanie się chorych do zaleceń w związku z drogą podania leku;</li> <li>• w przypadku terapii doustnych, kwestią problematyczną w wielu sytuacjach jest ich profil bezpieczeństwa (np. w przypadku fumaranu dimetylu występowanie zaburzeń ze strony układu pokarmowego często prowadzących do przerwania terapii, czy zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych stosujących fingolimod).</li> </ul> <p>W związku z powyższym konieczne jest dalsze poszerzenie zakresu dostępnych terapii, o takie których stosunek korzyści do ryzyka byłby bardziej zoptymalizowany.</p> <p>Odpowiedzią, na tak zdefiniowaną potrzebę jest ozanimod (produkt leczniczy Zeposia®), który podawany jest w postaci doustnej, a w badaniach randomizowanych, w bezpośrednim porównaniu wykazano, że jest skuteczniejszy niż interferon beta-1a. Ponadto ozanimod cechuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa.</p>



	<p>Punkty końcowe, dla których wykazano korzyść ze stosowania ozanimodu w badaniach klinicznych obejmowały zarówno te o ugruntowanej pozycji w wytycznych dotyczących prowadzenia badań u chorych na MS jak również „nowe” efekty zdrowotne związane głównie z oceną objętości mózgu, co do których wykazano, że są predyktorami progresji niesprawności oraz pogorszenia funkcji poznawczych.</p>
<p><b>INTERWENCJA</b></p>	<p>Produkt Leczniczy Zeposia®, ozanimod stosowany w schemacie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 5. -7. dzień dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.</li> </ul>
<p><b>KOMPARATOR</b></p>	<p>Zalecenia opisane w wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opublikowanych przez wiodące zagraniczne organizacje (AAN,ECTRIMS, EAN, NICE<sup>1</sup>) jak również Polskie Towarzystwo Neurologiczne wskazują, że podstawową formę leczenia stwardnienia rozianego stanowią leki modyfikujące przebieg choroby tj. takie, których stosowanie ma na celu opóźnienie jej rozwoju poprzez zmniejszenie liczby rzutów choroby i ich nasilenia.</p> <p>Obecnie w Polsce leki te finansowane są ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych, co w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B.29.: <i>Leczenie stwardnienia rozianego (ICD-10 G 35)</i>, w którym stosowane są: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a oraz teryflunomid.</li> <li>• B.46.: <i>Leczenie stwardnienia rozianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozianego (ICD-10 G 35)</i>, w którym stosowane są: fingolimod, natalizumab, okrelizumab, kladrybina oraz alemtuzumab.</li> </ul> <p>Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce odpowiednimi komparatorami dla ozanimodu stosowanego w leczeniu MS są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.</b></li> </ul> <p>Interferon beta-1a jest lekiem wskazywanym w wytycznych klinicznych jako jedna z kluczowych terapii o ugruntowanej pozycji w leczeniu MS. Jest on często stosowany w programie B.29. i cechuje się korzystnym profilem</p>

<sup>1</sup> 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 Rozianego); EAN, European Academy of Neurology (Europejska Akademia Neurologii); NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii)

bezpieczeństwa. Koszt stosowania interferonu jest relatywnie niski, w porównaniu z wieloma innymi lekami stosowanymi w praktyce klinicznej. Jest to również lek, stanowiący bezpośredni komparator dla ozanimodu w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, stanowiących podstawę wniosku o rejestrację produktu leczniczego Zeposia® w Unii Europejskiej, co pozwala na wiarygodne wnioskowanie o przewadze jednej technologii nad drugą.

- **fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.**
- **teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.**

Fumaranu dimetylu i teryflunomid to jedne z najczęściej stosowanych leków w programie B.29. (łączy udział procentowy w programie B.29. to 46 % - koniec 2019 roku), a co więcej w przeciwieństwie do innych leków stosowanych w tym programie, w ostatnich latach odnotowano dynamiczny wzrost ich udziałów, co wskazuje, że stanowią one realną praktykę kliniczną leczenia MS w Polsce. Kolejnym argumentem przemawiającym za takim wyborem jest ich droga podania, która podobnie jak w przypadku ozanimodu jest doustna.

Nie są dostępne badania kliniczne bezpośrednio porównujące ozanimod względem tych leków, dlatego też w toku realizacji raportu niezbędne będzie wykonanie porównania pośredniego.

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- występowanie rzutów choroby:
  - roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *annualized relapse rate*, ARR);
  - odsetek chorych wolnych od rzutów choroby;
- progresja choroby określona za pomocą:
  - potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (ang. *Confirmed Disability Progression*, CDP 3m, CDP 6m);
  - zmiany wyniku w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*);
- zmiany w obrazie MRI:
  - nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd;
  - nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;
- zmiana parametrów związanych z objętością mózgu;
- ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych.

Ocena efektywności klinicznej badanej interwencji zostanie przeprowadzona w oparciu o badania najwyższej jakości tj.:

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).

Dodatkowo, uwzględnione zostaną badania jednoramienne.

PUNKTY  
KOŃCOWE

METODYKA

Do analizy będą włączane:

- publikacje pełnotekstowe<sup>2</sup>;
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;

publikacje w językach: polskim i angielskim.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej jednym z elementów raportu HTA powinna być Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Celem APD jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach analizy przedstawiono opis problemu zdrowotnego oraz wnioskowanej interwencji. Ponadto, na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W następstwie tego procesu zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu 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*

<sup>2</sup>Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe informacje względem publikacji pełnotekstowych.

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 (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- 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).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych [*ChPL Zeposia®*].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Zeposia® (ozanimod) stosowanego w leczeniu chorych z rzutową postacią stwardnienia rozsianego. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Zeposia®. Szczegółowa definicja populacji docelowej została doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

## 3.2. Definicja i klasyfikacja

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, łac. *sclerosis multiplex*, MS) to zapalno-zwyrodnieniowa, przewlekła choroba ośrodkowego układu nerwowego o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Choroba ta charakteryzuje się wielogniskowym i rozproszonym w czasie powstawaniem zmian demielinizacyjnych w OUN, które powodują uszkodzenia aksonów. W konsekwencji zmian chorobowych dochodzi do deficytów neurologicznych o różnym stopniu nasilenia oraz progresji choroby prowadzącej do rozwoju niepełnosprawności [Kamińska 2017, Kasprzycka 2019]. Choroba ta oznaczona jest kodem G.35 w klasyfikacji ICD-10<sup>3</sup>.

Wyróżnia się następujące kliniczne postaci stwardnienia rozsianego:

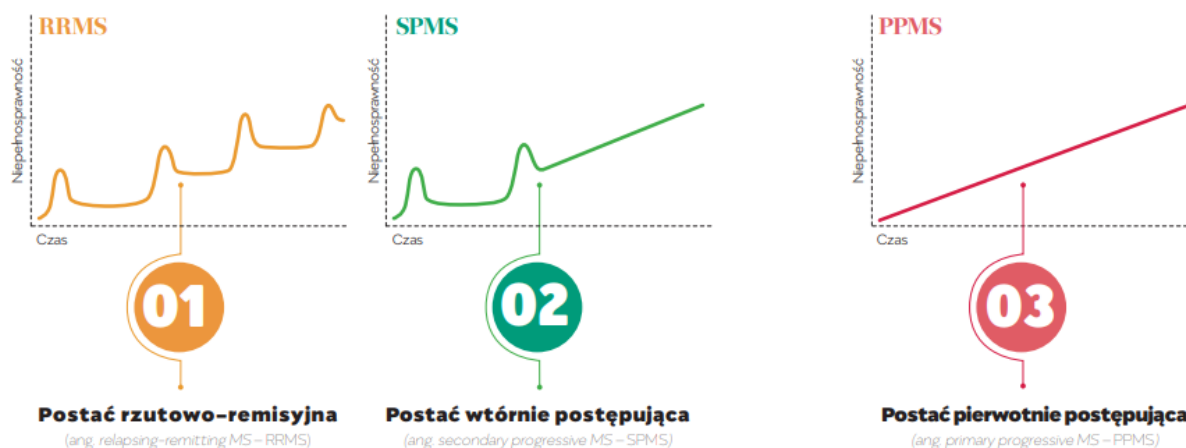
- postać rzutowo-remisyjna – RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) – postać występująca najczęściej (ok. 85% chorych). Charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących. Między rzutami objawy ustępują całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie;
- postać wtórnie postępująca – SPMS (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) – charakteryzuje się ona stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego. Postać ta rozwija się u ok. 90% chorych na RRMS w czasie kilku lat od rozpoznania MS;
- postać pierwotnie postępująca – PPMS (ang. *primary progressive multiple sclerosis*) – charakteryzuje się stale narastającymi objawami neurologicznymi, z pojedynczymi okresami stabilizacji lub remisji choroby;
- postać postępująco-nawracająca – PRMS (ang. *progressive-relapsing multiple sclerosis*) – charakteryzuje się stałą progresją choroby z ostrymi rzutami [Kamińska 2017].

---

<sup>3</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

---

## Rysunek 1. Postaci stwardnienia rozsianego



Źródło: Gierblińska 2019

W zależności od ciężkości przebiegu MS wyróżnić można postać łagodną (charakteryzującą się około 15-letnim okresem braku zaburzeń w układzie nerwowym) oraz złośliwą (o gwałtownym przebiegu, prowadzącym do znacznej niepełnosprawności lub zgonu chorego w krótkim czasie (postać bardzo rzadka)) [Kamińska 2017].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia MS nie została dokładnie poznana. Uważa się, że jest to choroba o podłożu immunologicznym, a w jej powstawaniu biorą udział czynniki środowiskowe jak i genetyczne [Brownlee 2016, Wingerchuk 2016].

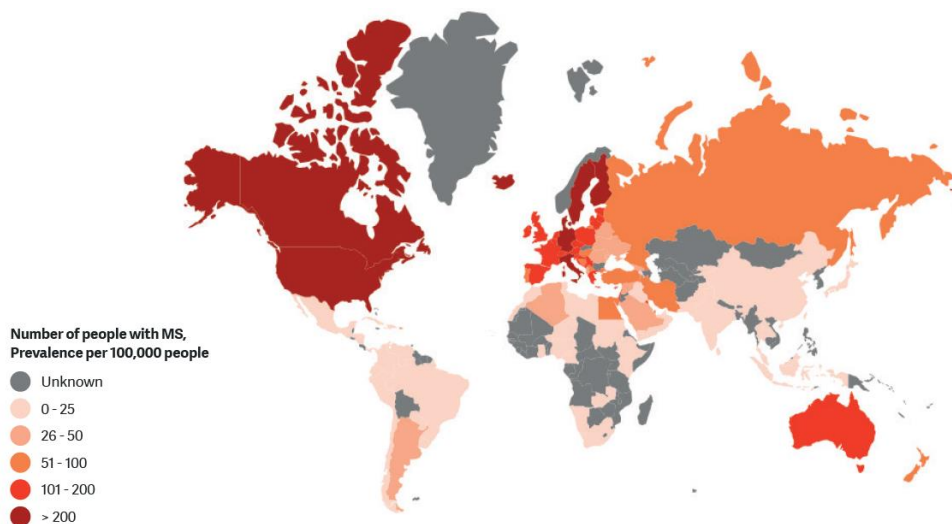
W obrębie istoty białej ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przy udziale limfocytów B, limfocytów T (CD4+ następnie CD8+, ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego), makrofagów oraz immunoglobulin, rozwija się proces zapalno-demielinizacyjny, prowadzący m.in. do uszkodzenia osłonki mielinowej i oligodendrogleju włókienkowego oraz utraty aksonów. Uszkodzenia te występują w postaci ognisk rozrzuconych w OUN i doprowadzają do różnorodnych objawów klinicznych [Dobson 2018].

MS nie jest chorobą dziedziczną, jednakże istnieją czynniki genetyczne, które mogą sprzyjać rozwojowi tej choroby. W populacji ogólnej ryzyko zachorowania na MS wynosi około 1 na 750-1 000 osób. U bliźniąt jednojajowych, jeśli jedno z nich ma MS, ryzyko rozwoju MS u drugiego bliźniaka wynosi około 1:4. Ryzyko rozwoju MS jest również zwiększone, gdy inny krewny pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) ma MS, jednakże znacznie niższe

niż u bliźniąt jednojajowych. Zidentyfikowano około 200 genów, z których każdy w niewielkim stopniu przyczynia się do ogólnego ryzyka zachorowania [*National M.S. Society 2018*].

Chociaż MS występuje na całym świecie, zachorowalność jest zmienna w zależności od szerokości geograficznej (nie udało się zidentyfikować czynnika etiologicznego). Wzrasta ona wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, a obniża się przy zbliżaniu do równika [*Rosiak 2017, Dobson 2018*]. Stwardnienie rozsiane rozpowszechnione jest głównie wśród osób rasy kaukaskiej, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się u mieszkańców Japonii i przedstawicieli rasy czarnej. Największą liczbę przypadków choroby obserwuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Obszary świata uznane za strefy wysokiego ryzyka zachorowania to m.in.: Skandynawia, Wyspy Brytyjskie, Kanada, USA, Australia i Nowa Zelandia. Niemniej jednak stwardnienie rozsiane jest coraz częściej rozpoznawane w populacjach, które uważano dotąd za rzadko dotknięte tą chorobą co jest przypisywane migracji osób obciążonych genami związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby [*Pierchała 2009, Rivera 2018*].

**Rysunek 2.**  
**Liczba osób chorych na MS (współczynnik chorobowości na 100 000 osób)**



Źródło: *MSIF 2020*

Lepsza edukacja medyczna na temat choroby, rosnąca dostępność neurologów, a także upowszechnienie aparatów do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz powszechna świadomość społeczna są czynnikami wpływającymi na wzrost wykrywalności MS na świecie. Według analiz Międzynarodowej Federacji Towarzystwa Stwardnienia

Rozsianego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) częstość występowania MS jest również uzależniona od płci. Kobiety chorują 2 częściej niż mężczyźni [Róg 2016].

Przyczyny różnic w ryzyku wystąpienia MS między mężczyznami i kobietami są nieznane, jednakże wpływ na nie może mieć wiele czynników, takich jak różnice hormonalne i genetyczne, a także różnice w narażeniu społecznym, stylu życia i narażeniu środowiskowym między płciami [MSIF 2020].

Stwardnienie rozsiane może wystąpić w każdym wieku, jednak średni wiek rozpoznania na świecie wynosi aktualnie 32 lata. W związku z tym, że stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, oznacza to, że ludzie żyją z tą chorobą przez wiele lat. To odróżnia MS od innych schorzeń neurologicznych, takich jak demencja i udar, które przeważnie dotyczą ludzi starszych (w wieku  $\geq 65$  lat). MS to najczęstsza neurologiczna przyczyna niepełnosprawności młodych dorosłych [MSIF 2020].

### 3.4. Rozpoznawanie

Początkowy obraz MS różni się w zależności od lokalizacji zmian i rodzaju objawów (rzutowe lub postępujące) [Brownlee 2016]. Rozpoznanie przeprowadzane jest na podstawie neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, które są następstwem uszkodzeń istoty białej [Huang 2017, Dobson 2018]. Ze względu na brak jednego testu diagnostycznego, na podstawie którego możliwe jest zdiagnozowanie MS, decyzja o postępowaniu diagnostycznym bazuje na doświadczeniu lekarza oraz informacji o zgłaszanych przez pacjenta objawach.

Do kluczowych składowych procesu diagnostycznego MS można zaliczyć:

- ocenę cechy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — badanie neurologiczne, badanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance*, MR), badanie potencjałów wywołanych;
- ocenę przebiegu choroby;
- wykonanie badań płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF);
- przeprowadzenie diagnostyki różnicowej [Bartosik-Psujek 2012].

W trakcie wywiadu, u chorego z podejrzeniem MS, ważne jest, określenie początków oraz ewolucji objawów, jak również szczegółów dotyczących dotychczasowych objawów neurologicznych, które mogą wskazywać na wcześniejszy nierozpoznany rzut, a tym samym



pomóc w ustaleniu rozpoznania i przebiegu choroby (rzutowej lub postępującej) [Brownlee 2016].

## MRI

Wszyscy chorzy powinni zostać poddani obrazowaniu MRI (co najmniej mózgu, a jeżeli prezentacja choroby dotyczy kręgosłupa, obrazowanie powinno obejmować rdzeń kręgowy). Obrazowanie może pomóc w potwierdzeniu rozpoznania poprzez wykazanie rozpowszechnienia zmian, ale może również wykluczyć choroby naśladujące MS. Około 2% nieprawidłowości niezwiązanych z MS wykrytych w badaniu MRI to np. gruczolaki przysadki, torbiele szyszynki, wady rozwojowe naczyń, czy łagodne oponiaki [Dobson 2018].

Obecnie rozpoznanie MS zależy w dużej mierze od wyników badania MRI. Wykorzystując gadolin jako środek kontrastowy, MRI pozwala wykryć blaszki, które przyczyniają się do zniszczenia bariery krew-mózg, a także te, które nie są związane z objawami neurologicznymi w momencie oceny. W związku z tym RRSM można rozpoznać najwcześniej po pojedynczym rzucie na podstawie badania MRI. Zgodnie z zaleceniami, chorzy z rzutową postacią MS muszą co najmniej raz w roku poddawać się ocenie klinicznej oraz MRI mózgu [Huang 2017].

Badanie MRI jest najlepszą metodą, pozwalającą wykazać rozpowszechnienie zmian oraz zobrazować zmiany demielinizacyjne u chorych z objawami klinicznymi MS (w ponad 90% przypadków). Metoda ta przedstawiana jest jako podstawowa w obecnych kryteriach diagnostycznych dotyczących MS, ze względu na wysoką czułość. Stanowi ułatwienie podczas prowadzenia diagnostyki różnicowej, monitorowania przebiegu choroby, może być także wykorzystane do oceny ryzyka wystąpienia MS u chorych z CIS (zespół klinicznie izolowany, ang. *Clinically Isolated Syndrome*) [Kamińska 2017, Bartosik-Psujek 2012].

Standardowe badanie w MS obejmuje ocenę w obrazach T1 i T2 zależnych oraz po podaniu środka cieniującego (np. gadolin). W obrazach T1-zależnych tkanka tłuszczowa jest jasna, natomiast woda ciemna, zapewnia to dobry kontrast między istotą białą i szarą mózgu. W obrazach T2-zależnych tkanka tłuszczowa jest ciemna, natomiast woda jasna, dlatego też procesy patologiczne przebiegające z obrzękiem są przedstawione jako jasne ogniska. Obrazowanie za pomocą MRI pozwala ocenić wiele cech, istotnych dla rozpoznania MS lub oceny aktywności choroby. Obrazowanie T1-zależne po podaniu środka cieniującego wykorzystuje się do wykrywania uszkodzenia bariery krew-mózg w obrębie ognisk widocznych w obrazach T2-zależnych, co wskazuje na czynny proces zapalny. Obrazowanie T1-zależne przed podaniem kontrastu dostarcza również istotnych informacji, między innymi pozwala na

stwierdzenie obecności tzw. czarnych dziur (obszarów obniżonego sygnału w istocie białej, odpowiadających zmianom widocznym w obrazach T2-zależnych, które odzwierciedlają uszkodzenie tkanek znacznego stopnia z utratą aksonów). Środki cieniujące oparte na gadolinie powodują skrócenie obrazowania T1-zależnego, dlatego też obszary zmienione chorobowo stają się jaśniejsze. Jeśli czynny proces zapalny związany jest ze wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, zmiany po podaniu Gd<sup>+</sup> mogą być widoczne w tkankach jako obszary nieprawidłowego wzmocnienia [Sicotte 2012].

### **Badania neurologiczne**

Badanie neurologiczne jest istotne w celu zlokalizowania miejsc zajętych przez chorobę. Może ono również dostarczyć dowodów na występowanie innych istotnych zmian takich jak: patologicznie wygórowane odruchy lub odruchy podszwowe prostownika u chorego z zapaleniem nerwu wzrokowego [Brownlee 2016, Dobson 2018].

### **Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego**

Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego jest pomocna zarówno w identyfikacji chorób naśladujących, jak i w potwierdzeniu lub wykluczeniu rozpoznania MS. Pozytywny wynik wskazuje na obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik Immunoglobuliny G (IgG). Oligoklonalne immunoglobuliny należy wykrywać metodą ogniskowania izoelektrycznego [Brownlee 2016, Dobson 2018].

### **Badania potencjałów wywołanych**

Badania neurofizjologiczne wzrokowych potencjałów wywołanych mają na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie narządu wzroku. Pozytywny wynik wskazuje na obecność opóźnionej, ale dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają niewielką wartość w przypadku rozpoznania MS [Brownlee 2016, Dobson 2018].

### **Badania immunologiczne**

Należy oznaczyć we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie immunoglobulin G (IgG) oraz albuminy, aby określić indeks IgG. W MS jest on najczęściej podwyższony do wartości >0,7 [Bartosik-Psujek 2012]. Jakościowa ocena IgG za pomocą ogniskowania izoelektrycznego i immunofiksacji jest najlepszą metodą wykrywania prążków oligoklonalnych, które występują nawet u 90% osób z MS (rzadziej u chorych z zespołem klinicznie

izolowanym). Pasma oligoklonalne mogą występować u chorych z innymi zaburzeniami neurozapalnymi w związku z czym ich obecność wymaga starannej interpretacji [Brownlee 2016].

### Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne są często wymagane w ramach diagnostyki MS. Do podstawowych badań zaliczane są:

- morfologia krwi, OB, CRP, elektrolity, próby wątrobowe, transaminazy, mocznik, kreatynina;
- stężenie witaminy B12 w surowicy krwi;
- rozszerzony układ krzepnięcia;
- oznaczenie białka C, białka S, mutacji czynnika V Leide;
- oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów;
- TSH, fT3, fT4, przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) i przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO);
- odczyn VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*);
- przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferii* [Bartosik-Psujek 2012].

Rutynowe badania przeprowadzane w celu wykrycia chorób autoimmunologicznych wykazują bardzo niską skuteczność, gdyż często wykrywane są niespecyficzne przeciwciała, które mogą nie mieć znaczenia klinicznego. Dalsze, ukierunkowane testy laboratoryjne w celu wykluczenia chorób naśladujących MS są wskazane, jeśli historia choroby, wyniki badań laboratoryjnych lub wyniki obrazowania MRI są nietypowe [Brownlee 2016].

### Badania serologiczne

Zaleca się badanie serologiczne w kierunku kiły i ludzkiego wirusa niedoboru odporności. W zależności od obrazu klinicznego, może być wskazane badanie przesiewowe na obecność przeciwciał przeciwko limfotropowemu wirusowi ludzkich limfocytów T (typ serologiczny 1 i 2), przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 oraz przeciwciał przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów [Dobson 2018].

## Diagnostyka różnicowa

Rozpoznanie MS musi zostać poprzedzone spełnieniem warunku, zgodnie z którym nie ma żadnego innego lepszego wytłumaczenia dla stwierdzanych objawów klinicznych występujących u chorego, w związku z tym należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę różnicową. Na początku należy zebrać szczegółowy wywiad, poddać ocenie występujące objawy oraz przeprowadzić rutynowe badania ogólnointernistyczne. Dalsze prowadzenie diagnostyki różnicowej wynika z uzyskanych danych klinicznych lub laboratoryjnych [Bartosik-Psujek 2012].

## Kryteria diagnostyczne McDonalda

Najbardziej rozpowszechnionymi kryteriami w rozpoznaniu MS są kryteria diagnostyczne McDonalda. Pierwotne kryteria McDonalda z 2001 roku zawierały listę chorób, które należy uwzględnić w czasie diagnostyki różnicowej. Wśród nich znalazły się 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).

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 rozsianym) [Thompson 2017].

Aktualizacja z 2017 roku miała na celu uproszczenie oraz doprecyzowanie kryteriów diagnostycznych, pozwalając na wcześniejsze rozpoznanie MS oraz zmniejszenie ryzyka błędnego rozpoznania. 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. Zmodyfikowane kryteria McDonalda z 2017 r. stanowią obecną praktykę diagnostyczną również w Polsce (stanowią główne kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego w aktualnie obowiązujących Programach lekowych) [Thompson 2017].

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

**Tabela 1.**  
**Kryteria McDonalda 2017 dotyczące rozpoznania MS**

Prezentacja kliniczna	Dodatkowe dane potrzebne do rozpoznania MS
<b>u chorych z typowym rzutem/CIS na początku choroby</b>	
≥2 rzuty kliniczne, objawy kliniczne z ≥2 ogniska	nie są wymagane*
≥2 rzuty kliniczne, objawy kliniczne z 1 ogniska z historią wcześniejszego rzutu obejmującego zmiany w różnych lokalizacjach	nie są wymagane*
≥2 rzuty kliniczne, objawy kliniczne z 1 ogniska	dowody na rozpowszechnianie w przestrzeni (DIS) ustalone przez dodatkowy rzut kliniczny związany z ogniskiem w innym obszarze w OUN lub na podstawie MRI: ≥ 1 ognisko w T2 w ≥ 2 z 4 lokalizacji w obrębie OUN
1 rzut kliniczny, objawy kliniczne z ≥ 2 ogniska	dowody na rozpowszechnianie czasowe (DIT) ustalone przez dodatkowy rzut kliniczny obejmujący inny obszar w OUN lub przez MRI: stwierdzenie jednocześnie ognisk Gd(+) i Gd(-) lub ≥ 1 nowe ognisko w T2 i/lub ognisko Gd(+) w kontrolnym MR lub występowanie specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego prążków oligoklonalnych (tj. nie w surowicy)**
1 rzut kliniczny, objawy kliniczne z 1 ogniska	dowody na rozpowszechnianie w przestrzeni (DIS) ustalone przez dodatkowy rzut kliniczny związany z ogniskiem w innym obszarze OUN lub przez MRI: ≥ 1 ognisko w T2 w ≥ 2 z 4 lokalizacji w obrębie OUN oraz dowody na rozpowszechnianie w czasie (DIT) ustalone przez dodatkowy rzut kliniczny związany z ogniskiem w innym obszarze OUN lub przez MRI: stwierdzenie jednocześnie ognisk Gd(+) oraz Gd(-) lub ≥ 1 nowe ognisko w T2 i/lub ognisko Gd(+) w kontrolnym MR lub występowanie specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego prążków oligoklonalnych (tj. nie w surowicy)**
<b>u chorych z progresją niepełnosprawności od początku choroby (PPMS)</b>	
progresja od początku choroby	1 rok progresji niepełnosprawności (retrospektywna lub prospektywna) oraz spełnione dwa z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥1 objawowa i bezobjawowa zmiana hiperintensywna w obrazowaniu T2 (okołokomorowa, korowa lub okołokorowa, lub podnamiotowa);</li> </ul>

Prezentacja kliniczna	Dodatkowe dane potrzebne do rozpoznania MS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> hiperintensywne zmiany w obrazowaniu T2 w rdzeniu kręgowym;</li> <li>• występowanie specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego prążków oligoklonalnych (tj. nie w surowicy)**</li> </ul>

\*żadne dodatkowe dane nie są wymagane do wykazania DIS i DIT

\*\*występowanie prążków oligoklonalnych swoistych dla płynu mózgowo-rdzeniowego jest definiowane przez obecność co najmniej dwóch swoistych prążków specyficznych dla płynu mózgowo-rdzeniowego  
Opracowanie na podstawie: *Thompson 2017, Kępczyńska 2019, Lo Sasso 2019* [*Thompson 2017, Kępczyńska 2019, Lo Sasso 2019*]

## 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne stwardnienia rozsianego charakteryzują się dużą zmiennością międzypersonalną z ciężkością i czasem trwania objawów zależną od stopnia uszkodzenia neurologicznego [*Lo Sasso 2019*].

W przebiegu MS mogą występować objawy takie jak:

- problemy z poruszaniem się (utrata częściowej kontroli nad kończynami, niedowład kończyn górnych i dolnych, wzmożone napięcie mięśniowe, sztywność mięśni, uczucie osłabienia w trakcie poruszania się, męczenie kończyn dolnych, a w konsekwencji konieczność wykonywania przerw w trakcie chodzenia);
- objawy związane z uszkodzeniem mózdzku (zaburzenia koordynacji ruchów, drżenie kończyn, utrata równowagi, zawroty głowy, wymioty);
- zaburzenia czucia (np. zmniejszona wrażliwość na dotyk, uczucie mrowienia, drętwienia, zaburzenia czucia na twarzy, nadwrażliwość na ciepło);
- przewlekły ból (nerwoból trójdzielny, bóle mięśni, bóle związane z nieprawidłowym ułożeniem ciała spowodowanym niedowładami);
- zaburzenia widzenia (pogorszenie ostrości wzroku, widzenie podwójne, upośledzenie widzenia barw, zmiany w polu widzenia (pojawienie się plam w polu widzenia), mimowolne ruchy gałki ocznej, całkowita utrata wzroku);
- zaburzenia mowy (mowa: spowolniona, bełkotliwa, skandowana, zaburzenia rytmu mowy);

- zaburzenia kontroli zwieraczy (nieprzymanie moczu, częste oddawanie moczu, nagłe parcie na mocz, trudności w oddawaniu moczu, nawracające infekcje dróg moczowych, zaparcia);
- zaburzenia funkcji seksualnych (obniżenie popędu płciowego, zaburzenia erekcji);
- zaburzenia poznawcze (zaburzenia pamięci, funkcji wykonawczych, problemy z koncentracją);
- zaburzenia nastroju (zmiany i obniżenie nastroju, zaburzenia depresyjne, euforia);
- zmęczenie [Dymecka 2017].

Pierwszą kliniczną manifestacją dysfunkcji neurologicznej, przypuszczalnie spowodowaną rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym jest zespół klinicznie izolowany (CIS, ang. *Clinically Isolated Syndrome*). Określenie CIS odnosi się do epizodu neurologicznego trwającego co najmniej 24 godziny, spowodowanego stanem zapalnym lub demielinizacją. Typowe objawy klinicznie izolowanego zespołu obejmują: ostre jednostronne zapalenie nerwu wzrokowego, częściowe zapalenie rdzenia kręgowego lub zespół pnia mózgu. Ponieważ nie wszyscy chorzy przechodzą od CIS do klinicznego MS, w celu przewidywania rzutu choroby i identyfikacji progresji do różnych podtypów MS niezbędne są potwierdzone biomarkery ryzyka. Cechy kliniczne, które sugerują demielinizację jako przyczynę takiego epizodu obejmują: wiek <40 lat, ostry lub podostry początek epizodu w ciągu kilku godzin lub dni, maksymalny deficyt sprawności w ciągu 4 tygodni od wystąpienia epizodu oraz spontaniczna remisja [Brownlee 2016, Lo Sasso 2019].

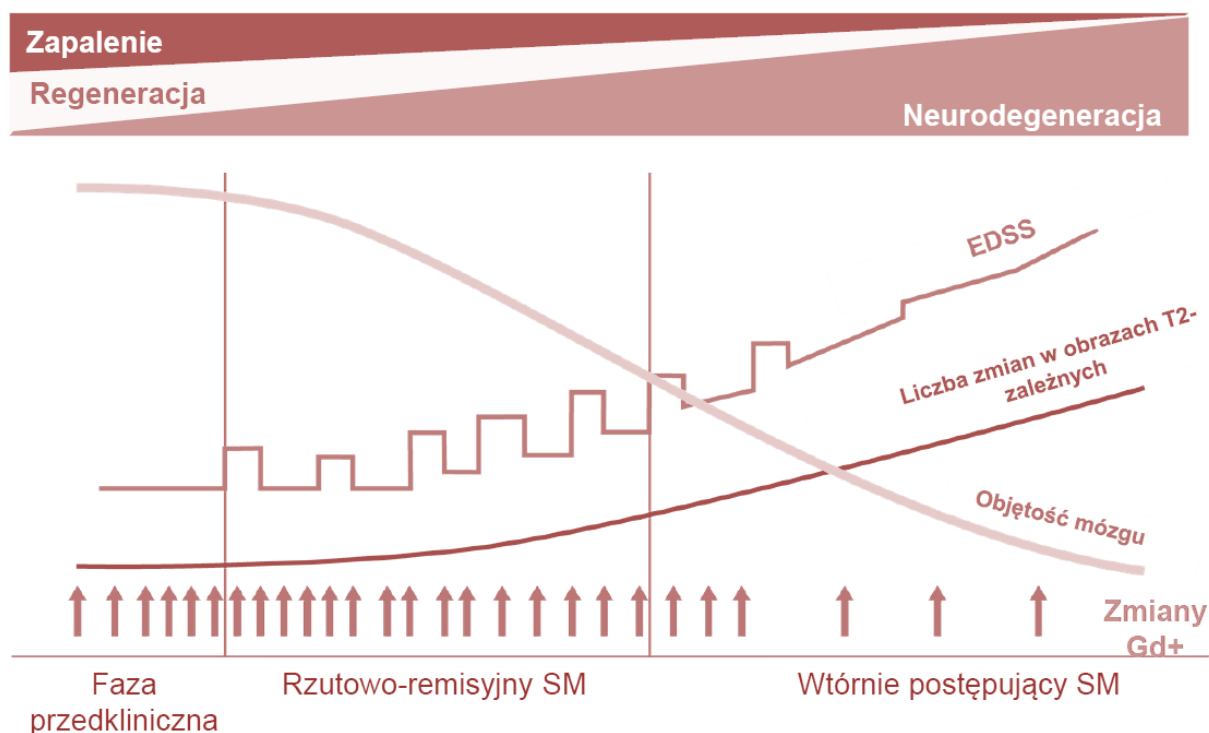
Przypadkowe wykrycie bezobjawowych zmian w MRI z lokalizacją i morfologią sugerującą stwardnienie rozsiane, znane jako „zespół izolowany radiologicznie” (RIS, ang. *radiologically isolated syndrome*), może stanowić przedkliniczne stwardnienie rozsiane u niektórych chorych. Ze względu na fakt, iż w przypadku RIS nie są dostępne biomarkery, pozwalające ustalić dokładne rozpoznanie przedklinicznego MS, zaleca się obserwację kliniczną oraz MRI [Wingerchuk 2016].

Okolo 60-75% nieleczonych chorych z rzutowym MS doświadcza dwóch odrębnych, ale nakładających się faz klinicznych: rzutowej i wtórnie postępującej. Chociaż rzuty przyczyniają się do niepełnosprawności, są najlepszymi wskaźnikami rozwoju dalszych nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poruszania się lub poznawcze [Wingerchuk 2016].

MS obejmuje zasadniczo trzy etapy:

- etap przedkliniczny, w którym połączenie czynników genetycznych i środowiskowych wywołuje chorobę;
- stadium kliniczne rzutowo-remisyjnego stwardnienia rozlanego (RRMS), w którym występują dyskretne, samoograniczające się epizody dysfunkcji neurologicznych, takich jak zapalenie nerwu wzrokowego, zaburzenia czucia lub zaburzenia funkcji motorycznej i mózdkowej (stan zapalny może rozpoczynać się subklinicznie i być widoczny wyłącznie w obrazowaniu MRI);
- postępujący stan kliniczny, podczas którego dysfunkcja neurologiczna stopniowo się pogarsza, wpływając w szczególności na chód chorego [Baecher-Allan 2018].

**Rysunek 3.**  
**Obraz kliniczny MS w zależności od postaci (RRMS oraz SPMS)**



Źródło: Stępień 2016

### Skale oceny nasilenia objawów MS

Ponieważ objawy kliniczne występujące u chorych z MS są bardzo zróżnicowane oraz zależne od umiejscowienia zmian patologicznych w obrębie mózgowia i rdzenia kręgowego, do określenia stanu klinicznego wykorzystywane są różnego rodzaju skale kliniczne, umożliwiające ocenę niesprawności oraz porównywanie stanu neurologicznego między



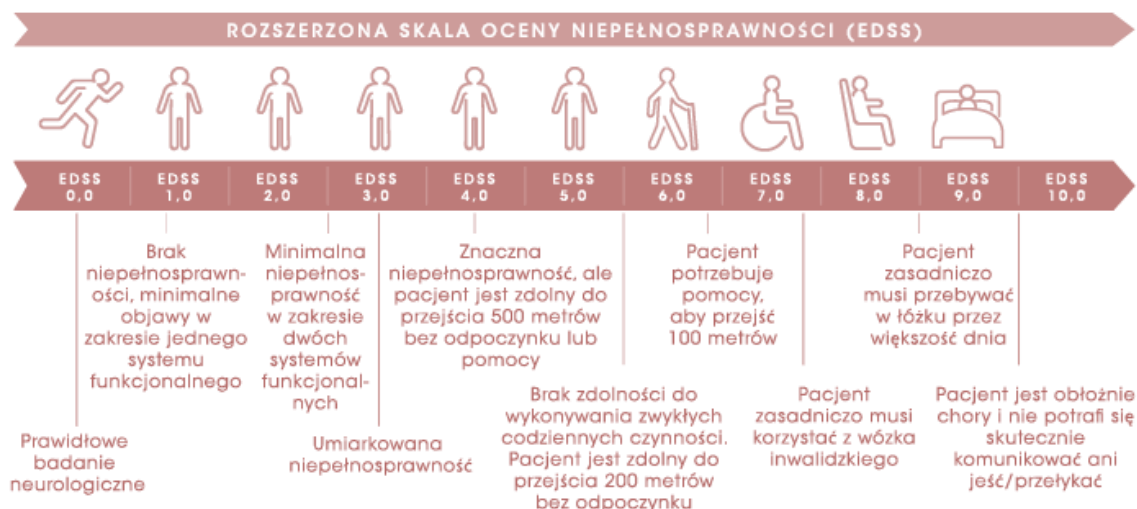
chorymi, ocenę progresji choroby oraz wiarygodną ocenę wyników stosowanego leczenia. Stosowane skale to m.in.:

- rozszerzona skala niesprawności (EDSS, ang. Expanded Disability Status Scale);
- skala Scripps (SNRS, ang. Scripps Neurological Rating Scale);
- złożony wskaźnik oceny funkcji w MS (MSFC, ang. Multiple Sclerosis Functional Composite);
- test dodawania ze słuchu (PASAT, ang. Paced Auditory Serial Addition Test);
- skala Niesprawności Neurologicznej Szpitala Guy (GNDS, ang. The Guy's Neurological Disability Scale);
- skale, w których wykorzystuje się ocenę niesprawności przeprowadzoną przez samego chorego (MSIS, ang. Multiple Sclerosis Impact Scale) [Walczak 2008, Dymecka 2017].

### EDSS

Wynik skali EDSS określa ilościowo niepełnosprawność w MS i jest powszechnie stosowany do monitorowania postępu choroby. Skala EDSS składa się z 10 punktów opisujących sprawność chorego (od 0 — bez niesprawności, do 10 — zgon z powodu MS) oraz 8 podskal funkcyjnych, opisujących sprawność poszczególnych układów (widzenia, pnia mózgu, piramidowego, mózdkowego, czucia, funkcji zwieraczy, wyższych czynności mózgowych). W zakresie każdej z podskal przyznawane są punkty w zależności od sprawności danej funkcji oraz obecności lub braku deficytów neurologicznych. Skala ta jest powszechnie stosowana w badaniach klinicznych, jednak wymagana jest jej dobra znajomość, dlatego konieczne jest prowadzenie szkoleń dla stosujących ją lekarzy [Walczak 2008, Lo Sasso 2019]. Powszechnie uznaną zaletą EDSS jest dobra porównywalność wyników z różnych badań [Meyer-Moock 2014].

**Rysunek 4.**  
**Monitorowanie zdolności do poruszania się wg skali EDSS**



Źródło: MSOTO 2020

### SNRS

Skala ta obejmuje 4 stopnie (normalne funkcjonowanie-znaczna niesprawność). Oceniane są 22 elementy badania neurologicznego, 100% oznacza pełną sprawność neurologiczną. Wynik niesprawności w tej skali jest odwrotnie proporcjonalny do wyniku w skali EDSS [Walczak 2008].

### MSFC

Wskaźnik oceny sprawności chorych z MS, wykorzystywany jest do oceny układu motorycznego i funkcji poznawczych, koreluje z innymi wskaźnikami wykorzystywanymi w MS, w tym EDSS, obrazowaniem MRI (choć korelacja tutaj jest słaba) oraz stanem zdrowia zgłaszanym przez samych chorych. W ostatnich latach wskaźnik MSFC jest coraz częściej stosowany w badaniach klinicznych [Walczak 2008, Meyer-Moock 2014].

### PASAT (test dodawania ze słuchu)

Test ten służy ocenie funkcji poznawczych i jest on jednym z najczęściej stosowanych testów neuropsychologicznych w MS. Uważany jest za wiarygodne narzędzie do oceny pamięci roboczej i uwagi oraz pośredni miernik szybkości przetwarzania informacji. PASAT wykorzystywany jest w badaniach przesiewowych wyników neuropsychologicznych – wyniki poniżej standardów powinny wzbudzić podejrzenie obecności dysfunkcji poznawczych.

Jednym z głównych problemów w badaniach związanych z wykorzystaniem testu PASAT był wysoki poziom stresu związanego z jego wykonaniem [Walczak 2008, Cortés-Martínez 2019].

### GNDS

Skala GNDS jest istotnym narzędziem służącym do pomiaru niepełnosprawności u osób z MS, które pozwala określić poziom funkcjonowania chorych w różnych obszarach. Skala ta oparta jest na założeniu wielowymiarowej niepełnosprawności w stwardnieniu rozsiały, która może być oceniana w kilku oddzielnych kategoriach, w związku z czym wyodrębniono w niej 12 odróżnialnych aspektów funkcjonowania, w których może wystąpić niepełnosprawność w trakcie przebiegu MS (funkcje poznawcze, nastrój, wzrok, mowa, połykanie, funkcjonowanie kończyn dolnych, funkcjonowanie kończyn górnych, funkcjonowanie pęcherza moczowego, jelit, funkcjonowanie seksualne, zmęczenie oraz inne, które obejmują mniej powszechne objawy MS, m.in. ból, skurcze) [Dymecka 2017].

Stopień niepełnosprawności w każdej z domen funkcjonowania oceniany jest według jego ciężkości, wpływu na chorego oraz pomocy przy wykonywaniu poszczególnych czynności, której wymaga chory. Funkcjonowanie ocenia się w 12 oddzielnych podskalach, natomiast w każdej z podskal niepełnosprawność oceniana jest na sześciu poziomach nasilenia:

- 0 – norma;
- 1 – objawy niepowodujące niepełnosprawności;
- 2 – lekka niepełnosprawność (niepotrzebna pomoc innych);
- 3 – umiarkowana niepełnosprawność (potrzebna pomoc innych);
- 4 – ciężka niepełnosprawność (prawie całkowita utrata funkcji);
- 5 – całkowita utrata funkcji – wymaga maksymalnej pomocy [Dymecka 2017].

Wyniki z poszczególnych skal sumuje się w celu opisanego całkowitej niepełnosprawności chorego. Wyniki mogą przyjmować wartości od 0 (brak niepełnosprawności) do 60 (całkowita niepełnosprawność) [Dymecka 2017].

### MSIS

Skala MSIS jest popularną miarą stosowaną w MS, mającą na celu ocenę chorych na temat wpływu MS na ich życie w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Podskala MSIS-29 składa się z 20 pytań odnoszących się do zdolności funkcjonalnych danego chorego. Każda pozycja jest oceniana na pięciostopniowej skali Likerta, przy czym wyższe wyniki odpowiadają gorszemu stanowi fizycznemu (zakres 20-100). Wcześniejsze badania wykazały, że skala MSIS-29

stanowi dokładną, zwalidowaną i czułą miarę odpowiednią do badania chorych hospitalizowanych, jak i niehospitalizowanych [Wilski 2019].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Określenie rokowania w odniesieniu do chorych na MS jest dość problematyczne. Cięższe lub złe rokowanie u chorych z rozpoznaniem MS jest na ogół związane z takimi czynnikami jak:

- podeszły wiek w momencie wystąpienia choroby;
- wyższa liczba rzutów w ciągu pierwszych kilku lat trwania choroby;
- płeć męska;
- wielogniskowy początek choroby;
- początek choroby z objawami motorycznymi związanymi z mózgiem lub pęcherzem;
- $\geq 2$  zmiany wzmacniające gadolin lub  $>9$  zmian T2-zależnych w MRI (lub wystąpienie obu tych czynników);
- nieprawidłowości w multimodalnych potencjałach wywołanych wzrokowo (VEP, ang. *Visual Evoked Potentials*);
- zmniejszona grubość warstwy włókien nerwowych okołowierzchołkowych siatkówki [Comi 2016].

Obecnie, poza oligoklonalnymi prążkami obecnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym, nie zaobserwowano innych biomarkerów występujących w płynach ustrojowych, na podstawie których można by przewidzieć aktywność lub progresję choroby. Stężenie neurofilamentów łańcucha lekkiego lub ciężkiego w płynie mózgowo-rdzeniowym związane jest z aktywnością choroby, jednakże jego rola prognostyczna w przypadku długotrwałej niepełnosprawności wydaje się niewielka w związku z czym potrzebne są dalsze badania walidacyjne dotyczące tego zagadnienia [Comi 2016, Huang 2017].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Rola jaką wyniki MRI odgrywają w ustalaniu rokowania i odpowiedzi na leczenie jest znacząca. Rutynowo do oszacowania aktywności choroby stosowano postępowanie/liczbę zmian razem z aktywnymi zmianami, jednakże korelacja takiego porównania z długoterminowymi wynikami była niedoskonała. Coraz częściej podkreślane jest znaczenie atrofii mózgu obserwowanej w wolumetrycznym rezonansie magnetycznym, którego wyniki dobrze korelują z długoterminowymi wynikami klinicznymi. Techniki rezonansu magnetycznego o wysokim polu i podwójnej inwersji umożliwiły wizualizację zmian korowych w przebiegu MS, których

obecność oraz liczba wydają się korelować z wynikami klinicznymi, a w szczególności zaburzeniami funkcji poznawczych [*Dobson 2018*].

### **Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych**

W analizowanej populacji chorych, do istotnych klinicznie efektów zdrowotnych zaliczyć można takie, które związane są z progresją niesprawności, zmianami w obrazie MRI, jakością życia chorych, czy częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Kluczowe dla tego problemu zdrowotnego punkty końcowe omówiono szczegółowo w rozdziale 7.

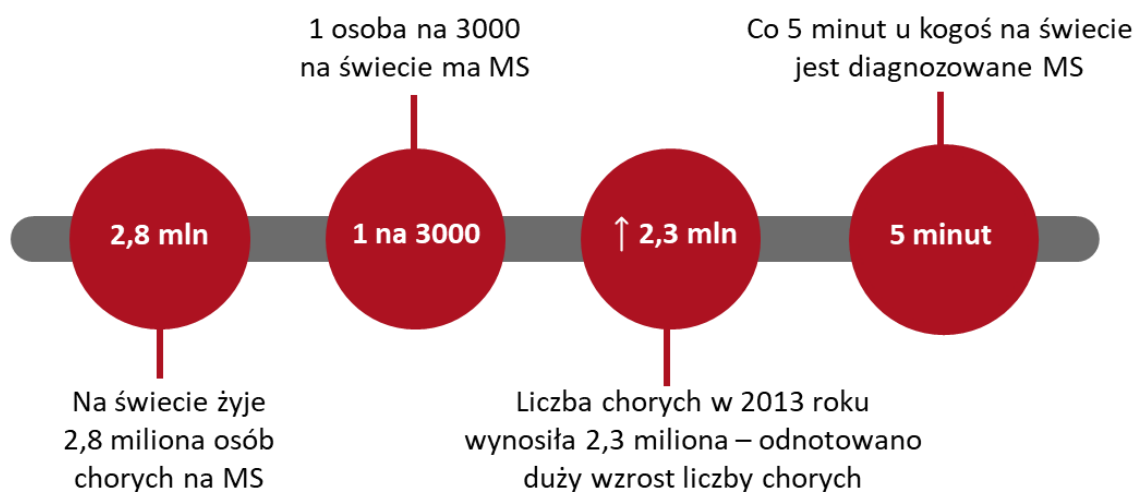
## **3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Pierwsze doniesienia epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego pochodzą z lat 20. XX w.

Dane epidemiologiczne zgromadzone w latach 2019-2020 na podstawie informacji dostarczonych przez ekspertów z 115 państw z całego świata (reprezentujących 87% światowej populacji) wskazują, że na świecie, żyje około 2,8 miliona osób chorych na MS, co oznacza, że średnio 1 na 3 000 osób na świecie ma MS. Od 2013 roku, kiedy to liczba chorych wynosiła 2,3 mln odnotowano znaczący przyrost jej liczebności.

Współczynnik zapadalności wynosi 2,1 na 100 000 osób na rok. Ta liczba przypadków jest niedoszacowana, ponieważ szczegółowe dane na temat zachorowalności pochodzą zaledwie z 75 krajów (65% ze 115 krajów, które udzieliły odpowiedzi). Zatem wskaźnika tego nie można zastosować do całkowitej populacji na świecie ze względu na braki w danych oraz ze względu na fakt, że dane te w większym stopniu raportowane są w krajach wysoko rozwiniętych oraz o większym rozpowszechnieniu choroby. W krajach biorących udział w badaniu rozpoznaje się rocznie około 107 000 przypadków MS, co oznacza, prawie 300 osób każdego dnia, zatem co 5 minut u kogoś na świecie jest diagnozowane MS [*MSIF 2020*].

## Rysunek 5. Częstość występowania MS na świecie



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *MSIF 2020*

Alternatywne dane epidemiologiczne wskazują, że współczynnik zapadalności wynosi 3,6 przypadków na 100 000 osób na rok (CI 95%: 3,0 do 4,2) u kobiet oraz 2,0 przypadków na 100 000 osób na rok (CI 95%: 1,5 do 2,4) u mężczyzn. Szacuje się, że częstość występowania MS waha się od około 2 przypadków na 100 000 mieszkańców Afryki Subsaharyjskiej oraz Azji Wschodniej do 108-140 przypadków na 100 000 mieszkańców Ameryki Północnej oraz Europy. Na stwardnienie rozsiarne choruje około 126 000 osób w Wielkiej Brytanii (203,4 przypadków na 100 000 mieszkańców) i ponad 400 000 osób w Stanach Zjednoczonych [Wingerchuk 2016, Kamińska 2017].

Rzutowo-remisyjna postać MS (RRMS) jest bardziej powszechna w porównaniu z postacią pierwotnie postępującą i dotyczy ok. 85–90% chorych z MS. RRMS zazwyczaj dotyka młodych dorosłych (średni wiek w chwili wystąpienia objawów to 30 lat) [Brownlee 2016].

### Stwardnienie rozsiarne w Polsce

Liczba osób dotkniętych MS w Polsce to ponad 40 tysięcy. Najwyższa zapadalność dotyczy osób w wieku 20–40 lat (zachorowanie na MS przed 16. rokiem życia określa się postacią dziecięcą MS, natomiast zachorowanie powyżej 50. roku życia nazywane jest późnym MS) [Brownlee 2016, Kasprzycka 2019]. Dokładne informacje o rocznym wskaźniku zapadalności na MS w Polsce nie są znane. Przyjmując średnią europejską wartość wskaźnika zachorowalności szacuje się, że rocznie pojawia się w Polsce od 1 300 do 2 100 nowych chorych [PTN 2020].

W wariancie prawdopodobnym BIA (ang. *Budget Impact Analysis*) szacowana liczba nowych chorych wynosi ██████ natomiast liczba chorych zmieniających leczenie to ██████, co sumarycznie pozwala na określenie szacowanej wielkości populacji docelowej na ██████ chorych w pierwszym roku refundacji. Szczegółowe informacje zamieszczono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia (rozdział 9.3).

### **Choroby współistniejące**

Chorzy cierpiący na MS zmagają się również z różnymi chorobami współistniejącymi tj.:

- wysokim poziomem cholesterolu;
- wysokim ciśnieniem krwi;
- zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi;
- chorobami tarczycy;
- stanami lękowymi [*Rosiak 2017*].

Choroby współistniejące częściej występują u starszych chorych. Choroby przewodu pokarmowego oraz płuc, zapalenia stawów, lęk oraz depresję rozpoznaje się częściej wśród kobiet, natomiast wysoki poziom cholesterolu, wysokie ciśnienie krwi, cukrzycę oraz nadużywanie alkoholu – wśród mężczyzn. Lepsze zrozumienie chorób współistniejących z MS może prowadzić do poprawy wsparcia oferowanego chorym, usług opieki zdrowotnej oraz jakości życia chorych [*Edwards 2018*].

Występowanie chorób współistniejących z MS może opóźnić jego rozpoznanie, zwiększać postęp niepełnosprawności, obniżać jakość życia chorych, zwiększać liczbę hospitalizacji oraz zwiększać ryzyko zgonu [*Edwards 2018*].

### **Depresja i stany lękowe**

Długoterminowe fizyczne objawy stwardnienia rozsianego mogą wpływać na zmiany nastroju, równocześnie samo MS może również powodować depresję. Depresja jest również działaniem niepożądanym niektórych leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak steroidy oraz interferon [*WebMD MS and Depression 2019*]. W związku z tym, zarówno depresja, jak i lęk są częste w MS i występują z wyższą częstością w porównaniu z populacją ogólną. Depresja oraz stany lękowe mogą również być naturalnymi reakcjami na nieprzewidywalny przebieg przewlekłej choroby prowadzącej do niepełnosprawności. Ponadto, chorzy z MS mogą być predysponowani do depresji lub niepokoju poprzez kilka psychospołecznych czynników ryzyka, takich jak:

- nieodpowiednie radzenie sobie;
- niewystarczające wsparcie społeczne;
- procesy biologiczne związane ze stwardnieniem rozsianym (zmiany w strukturze mózgu lub w drogach immunologicznych i zapalnych) [Boeschoten 2017].

Równocześnie, depresja i niepokój mogą niekorzystnie wpływać na stan zdrowia, zwiększając obciążenie objawami, wpływając negatywnie na przestrzeganie schematów leczenia lub przez bezpośredni patofizjologiczny wpływ na odporność. Ponieważ depresja i lęk w MS pogarszają się z czasem, a jednocześnie często są uleczalne, ważne jest wczesne rozpoznanie i pogłębianie wiedzy na temat ich obecności u chorych oraz postępowania w celu poprawy opieki klinicznej. Depresja i lęk u chorych z MS są związane z niższą jakością życia, zaburzeniami poznawczymi, podwyższonym ryzykiem samobójstwa oraz problemami z pracą [Boeschoten 2017].

### Jakość życia

W związku z licznymi konsekwencjami, jakie niesie ze sobą choroba, ważną rolę w życiu osoby chorych odgrywa wsparcie społeczne definiowane jako zasoby dostarczone przez interakcje z innymi ludźmi. Zazwyczaj mowa jest o 3 rodzajach takich zasobów:

- zasoby rozumiane jako wsparcie emocjonalne (troska, zrozumienie emocji chorego, podtrzymanie wiary w wartość danej osoby);
- wsparcie informacyjne (rady dotyczące zrozumienia problemu, jego przyczyn, a także środków zaradczych);
- praktyczne wsparcie umożliwiające uzyskanie pomocy fizycznej i materialnej oraz w wykonaniu konkretnych działań (pozwala wypracować optymalny sposób realizacji życiowych celów, które zostały zmodyfikowane w związku z rozpoznaniem MS) [Rosiak 2017].

Ważnym aspektem życia dla wielu chorych jest jego jakość. Osoby z pierwotnie postępującą postacią MS mają gorszą jakość życia w porównaniu z chorymi z postacią rzutowo-remisyjną, ponieważ przebieg choroby jest zawsze nieprzewidywalny, pojawia się wiele objawów, w tym zmiany czucia, zaburzenia widzenia, osłabienie mięśni, depresja, trudności w mowie, zaburzenia poznawcze, problemy z równowagą, przewlekłe zmęczenie, trudności w poruszaniu się – w cięższych przypadkach niepełnosprawność. Ponadto pogorszenie sprawności ruchowej powoduje spadek otrzymywanego wsparcia społecznego. Wywołuje to w chorych poczucie, że są niepotrzebni, rezygnację, bezradność, obniżenie poczucia własnej



---

wartości, a w konsekwencji następuje spadek jakości ich życia. Dodatkowo badania pokazują, że jakość życia chorych może pogarszać spadek sprawności fizycznej mający miejsce wraz z postępowaniem choroby [Rosiak 2017].

---

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną. Terapia ma więc w dużej mierze na celu zmodyfikowanie jej przebiegu oraz łagodzenie jej skutków. 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<sup>4</sup>.

**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) [PTSR 2020].

Informacje w odniesieniu do zalecanego sposobu postępowania w leczeniu RRMS przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne.

---

<sup>4</sup> Charakterystykę zalecanych w wytycznych klinicznych opcji terapeutycznych należących do tej grupy leków zamieszczono w rozdziale 5

---

### 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na RRMS. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu stwardnienia rozlanego za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby: 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>5</sup>	Rok wydania	Cel
AAN	2018	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
ECTRIMS/EAN	2018	Leczenie farmakologiczne MS
NICE	2018	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
NHS	2017/2019	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
ABN	2015	Leczenie MS za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby
NICE	2014/2019	Leczenie MS
CADTH	2013	Leczenie farmakologiczne RRMS
CMSWG	2013	Leczenie MS

<sup>5</sup> **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 Rozsianego); **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**, *Canadian Multiple Sclerosis Working Group* (kanadyjska grupa robocza zajmująca się stwardnieniem rozlanym)

## Wytyczne polskie

Organizacja <sup>6</sup>	Rok wydania	Cel
PTN	2016	Leczenie MS

### Leczenie immunomodulacyjne

Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego chorego, z uwzględnieniem stanu klinicznego, aktywności choroby, bezpieczeństwa chorego podczas długookresowej terapii danym lekiem, kontroli jego stosowania oraz preferencji chorego.

### Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej obejmuje

W wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ozanimodu, ponieważ został on zarejestrowany w 2020 roku, a więc po dacie publikacji aktualnych wytycznych, zatem w niniejszym rozdziale przedstawiono zalecenia dotyczące pozostałych DMT.

Zgodnie z wytycznymi *ECTRIMS/EAN 2018* w przypadku aktywnej postaci RRMS, wybór spośród szerokiej gamy dostępnych terapii (interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, okrelizumab i alemtuzumab), od umiarkowanie skutecznych do wysoce skutecznych, będzie zależeć od następujących czynników:

- charakterystyka chorych i chorób współistniejących;
- ciężkość/aktywność choroby;
- profil bezpieczeństwa;
- dostępność terapii.

W wytycznych *PTN 2016* rekomendowane terapie zostały podzielone na terapie pierwszego wyboru (I linii) do których zalicza się: IFN beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz terapie drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron i alemtuzumab. Terapię rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając te przypisane do II linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszego wyboru lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES) [*PTN 2016*].

<sup>6</sup> PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne

Znajduje to odzwierciedlenie w zapisach innych wytycznych, w których jako terapię pierwszego rzutu dla chorych z RRMS zaleca się leczenie IFN beta, GA, TER czy FD (*NICE 2018/2019*, *AAN 2018*, *ABN 2015*).

Należy jednak pamiętać, że termin pierwsza czy druga linia leczenia nie oznacza, że stosowny może być wyłącznie jeden lek z danej grupy. Jest to termin, który opisuje pewną grupę leków pierwszego wyboru. Przykładowo u chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii<sup>7</sup> [*PTN 2016*]. Również, jeśli wystąpią zdarzenia niepożądane lub nietolerancja na dany lek, należy rozważyć zamianę leku w obrębie tej grupy [*PTN 2016*].

W wytycznych IFN beta-1a jest zalecany jako opcja w leczeniu stwardnienia rozsianego wyłącznie u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. Z kolei IFN beta-1b zalecany jest u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (2 lub więcej rzutów w ciągu ostatnich 2 lat) lub chorych na wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane z ciągłymi rzutami [*NICE 2018/2019*]. Stosowanie fumaranu dimetylu i teryflunomidu zalecane jest u dorosłych chorych z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią MS (zdefiniowaną jako 2 istotne klinicznie rzuty w ciągu ostatnich 2 lat) z wyłączeniem chorych u których występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo-remisyjna postać choroby [*NICE 2018/2019*]. W przypadku obu tych terapii konieczne jest monitorowanie parametrów morfologicznych krwi ze względu na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [*PTN 2016*]. W przypadku agresywnych postaciach choroby zaleca się stosowanie alemtuzumabu jako leku w I linii [*PTN 2016*].

Wytyczne *ECTRIMS/EAN 2018* nie zostały opisane w sposób różnicujący terapie, ze względu na linie leczenia natomiast, w pozostałych dokumentach w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami określanymi jako pierwszoliniowe w większości wytycznych jako podstawowe opcje terapeutyczne wskazywane są fingolimod lub natalizumabu. W części wytycznych rekomenduje się również stosowanie mitoksantronu (MIT), fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, daklizumabu, kladrybiny czy okrelizumabu. W związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardi toksycznego mitoksantronu, jego stosowanie jest ograniczone. Z kolei stosowanie natalizumabu i okrelizumabu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML [*ECTRIMS/EAN 2018*]. Również stosowanie fingolimodu związane jest ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Co istotne fingolimod i **ozanimod** należą do tej samej grupy

<sup>7</sup> Zasady zmiany terapii w ramach programu lekowego B.29 omówiono szczegółowo w rozdziale 6.

---

selektywnych inhibitorów receptorów dla S1P, jednak fingolimod w przeciwieństwie do ozanimodu został zarejestrowany tylko jako terapia stosowana w II linii leczenia lub u chorych z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS. W wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ozanimodu, ze względu na datę jego rejestracji (2020 r.) po opublikowaniu aktualnych wytycznych, jednakże udowodniono, że terapia ozanimodem pozbawiona jest ryzyka wystąpienia charakterystycznych dla fingolimodu działań niepożądanych [*ChPL Zeposia*®].

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

---

**Tabela 2.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
<b>Terapia pierwszego rzutu</b>			
AAN 2018	Ogółem	<p>Lekarze powinni ustalić i uwzględnić/zweryfikować preferencje w zakresie bezpieczeństwa, drogi podania, stylu życia, kosztów, skuteczności, częstych działaniach niepożądanych i tolerancji w wyborze terapii u chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których rozważa się leczenie modyfikujące przebieg choroby.</p> <p>Lekarze muszą uczestniczyć w ciągłym dialogu z osobami ze stwardnieniem rozsianym na temat decyzji dotyczących leczenia podczas całego przebiegu choroby.</p> <p>Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania nowych lub nasilających się objawach. Poziom rekomendacji: A</p>	n/d
		<p>Chorzy z noworozpoznanym MS powinni zostać poinformowani na temat konkretnych opcji leczenia DMT na specjalnej wizycie terapeutycznej.</p> <p>Chorzy powinni zostać poinformowani, że DMT są przepisywane w celu ograniczenia rzutów i nowych zmian w MRI. DMT nie są przepisywane w celu złagodzenia objawów u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Poziom rekomendacji: B</p>	
ECTRIMS/EAN 2018		<p>Należy rozważyć zastosowanie leczenia DMT u chorych z aktywną postacią RRMS definiowaną poprzez występowanie rzutów i (lub) aktywnością choroby w MRI Poziom rekomendacji: Silna rekomendacja</p> <p>W przypadku aktywnego RRMS, wybór spośród szerokiej gamy dostępnych leków (interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kładrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab, <b>okrelizumab</b> i alemtuzumab), od umiarkowanie skutecznych do wysoce skutecznych, zależy od następujących czynników, które należy omówić z chorym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyka chorych i choroby współistniejące;</li> <li>• ciężkość/aktywność choroby;</li> <li>• profil bezpieczeństwa leków;</li> <li>• dostępność leku. Poziom rekomendacji: konsensus.</li> </ul>	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
PTN 2016		Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego chorego, z uwzględnieniem stanu klinicznego, aktywności choroby, bezpieczeństwa chorego podczas długookresowej terapii danym lekiem, kontroli jego stosowania oraz preferencji chorego.	n/d
		Leki modyfikujące przebieg MS dzieli się na leki pierwszego wyboru (I linii), do których zalicza się IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, oraz leki drugiego wyboru (II linii): natalizumab, fingolimod, mitoksantron. Alemtuzumab kwalifikowany jest jako lek I linii przez EMA oraz jako lek III linii przez FDA. Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES).	n/d
		U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii. Występowanie nowych ognisk w istocie białej mózgu jest znacznie częstsze niż rzutów klinicznych i jest czulszym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego, dlatego wynik badania MRI bezpośrednio wpływa na podjęcie decyzji terapeutycznych.	
		Leki modyfikujące przebieg choroby można podzielić na dwie kategorie. Kategoria 1 - leki o umiarkowanej skuteczności: Interferony beta (w tym pegylowany interferon beta-1a), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Kategoria 2 – leki o wysokiej skuteczności: alemtuzumab i natalizumab. U chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS należy rozważyć rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. Terapię rozpoczyna się od stosowania leków z kategorii 1. Fumaran dimetylu i fingolimod wydają się być najskuteczniejszymi lekami w tej kategorii. Interferon beta, teryflunomid i octan glatirameru, wydają się porównywalnie skuteczne.	n/d
ECTRIMS/EAN 2018	<b>Interferon beta/octan glatirameru</b>	Należy rozważyć stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru u chorych z postacią CIS stwardnienia rozsianego i nieprawidłowym obrazem MRI. Poziom rekomendacji: Silna rekomendacja	n/d
NICE 2018/2019	<b>Interferon beta-1a</b>	Interferon beta-1a jest zalecany jako opcja w leczeniu stwardnienia rozsianego u tylko chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego.	<b>Wykaz leków refundowanych:</b>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
PTN 2016		<p>Interferon beta-1a należy podawać raz w tygodniu i.m. lub 3 razy w tygodniu podskórnie s.c.</p> <p>Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.</p> <p>Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja, to należy rozważyć zamianę leku w obrębie grupy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
NICE 2018/2019	Interferon beta-1b	<p>Interferon beta-1b jest zalecany jako opcja w leczeniu stwardnienia rozsianego, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chory ma rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego i miał 2 lub więcej rzutów w ciągu ostatnich 2 lat lub</li> <li>chory ma wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane z ciągłymi rzutami.</li> </ul> <p>Interferon beta-1b (Extavia®) – rekomendowany jako opcja leczenia RRMS, Interferon beta-1b (Betaferon®) – nierekomendowany jako opcja leczenia RRMS.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
PTN 2016		<p>Interferon beta-1b należy podawać co drugi dzień.</p> <p>Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.</p> <p>Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja, to należy rozważyć zamianę leku w obrębie grupy.</p>	
PTN 2016	Pegylowany interferon beta-1a	<p>Pegylowany interferon beta-1a należy podawać co 2 tygodnie.</p> <p>Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.</p> <p>Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja, to należy rozważyć zamianę leku w obrębie grupy.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
NICE 2018/2019	Octan glatirameru	<p>Octan glatirameru jest zalecany jako opcja w leczeniu stwardnienia rozsianego tylko u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
PTN 2016		<p>Octan glatirameru należy podawać s.c. raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu.</p> <p>Octan glatirameru wskazany jest w rzutowo-remisyjna postać MS oraz postaci CIS. Zaleca się monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leku zgodnie z wytycznymi programu terapeutycznego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
AAN 2018	Teryflunomid	<p>Mężczyzn ze stwardnieniem rozszianym przed leczeniem teryflunomidem należy poinformować o konsekwencjach związanych z układem reprodukcyjnym.</p> <p>Poziom rekomendacji: B</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
NICE 2018/2019		<p>Zaleca się stosowanie teryflunomidu u dorosłych chorych z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią MS (zdefiniowaną jako 2 istotne klinicznie rzuty w ciągu ostatnich 2 lat) z wyłączeniem chorych u których występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo-remisyjna postać choroby.</p>	
PTN 2016		<p>Teryflunomid zalecany jest jako opcja leczenia MS w postaci rzutowo-remisyjnej. W ramach monitorowania terapii przed i w czasie leczenia należy oceniać ciśnienie tętnicze, aktywność AIAT oraz morfologię krwi z rozmazem.</p> <p>Lek ulega powolnej eliminacji z organizmu. Istotne stężenia teryflunomidu stwierdzano średnio 8 miesięcy, a nawet 2 lata po przyjęciu jego ostatniej dawki. W sytuacjach wymagających szybkiego usunięcia leku, w każdym momencie po zaprzestaniu jego stosowania, wymagane jest przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.</p> <p>W przypadku stosowania w okresie ciąży (lek jest zakwalifikowany do kategorii X) może spowodować wystąpienie ciężkich wad wrodzonych.</p>	
NICE 2018/2019	Fumaran dimetylu	<p>Zaleca się stosowanie fumaranu dimetylu u dorosłych chorych z aktywną, rzutowo-remisyjną postacią MS (zdefiniowaną jako 2 istotne klinicznie rzuty w ciągu ostatnich 2 lat) z wyłączeniem chorych u których występuje wysoce aktywna lub szybko rozwijająca się ciężka, rzutowo-remisyjna postać choroby.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.</p>
PTN 2016		<p>Fumaran dimetylu zalecany jest jako opcja leczenia postaci rzutowo-remisyjnej postaci MS, podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę.</p> <p>Podczas leczenia fumaranem dimetylu należy kontrolować obraz morfologiczny krwi, w tym liczbę limfocytów.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
PTN 2016	<b>Alemtuzumab</b>	Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>

**Tabela 3.**

**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce (cd)**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
<b>Terapia chorych na SOT RRMS</b>			
AAN 2018	<b>Fingolimod</b>	<p>FIN jest zalecany w populacji chorych na RRMS.</p> <p>Chorzy, którzy zmieniają terapię z natalizumabu na fingolimod powinni rozpocząć ją w ciągu 8-12 tyg. po zakończeniu przyjmowania natalizumabu, aby zmniejszyć ryzyko rzutu aktywności choroby.</p> <p>Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML<sup>8</sup> związanego z terapią fingolimodem. W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.</p> <p>Poziom rekomendacji: B</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
ECTRIMS/EAN 2018		<p>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.</p> <p>Poziom rekomendacji: Silna rekomendacja</p>	
NICE 2018/2019		<p>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.</p> <p>W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię fingolimodem przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie</p>	

<sup>8</sup> ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		leczenia do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.	
NHS 2017/2019		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.	
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.  Chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia GA lub IFN beta, definiuje się jako chorych, u których wystąpił $\geq 1$ rzut w trakcie leczenia IFN beta w ciągu poprzedniego roku oraz stwierdzono $\geq 1$ lub więcej zmianę Gd (+) w obrazach MRI mózgu lub $\geq 9$ zmian w sekwencji T2 w badaniu MRI.	
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.	
CADTH 2013		Fingolimod (obok fumaranu dimetylu lub natalizumabu) jest zalecany jako kolejna linia leczenia u chorych na RRMS, u których wykazano nieskuteczność lub przeciwwskazania do stosowania GA lub IFN beta-1b. Wybór interwencji powinien zależeć od oceny kosztów oraz od indywidualnej oceny bezpieczeństwa terapii.  W większości badań klinicznych nie rozróżnia się linii leczenia i włącza się zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Zalecenie oparto na założeniu, iż relatywna skuteczność terapii nie zmienia się w zależności od linii leczenia.	
CMSWG 2013		Fingolimod jest rozważany jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia chorych na RRMS.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
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 <sup>9</sup> , zwłaszcza jeśli wynik testu na obecność przeciwciał > 0,9. Poziom rekomendacji: B	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
ABN 2015		Natalizumab (obok alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których pomimo leczenia GA lub IFN beta utrzymuje się wysoka aktywność choroby. Chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia GA lub IFN beta, definiuje się jako chorych, u których wystąpił ≥1 rzut w trakcie leczenia IFN beta w ciągu poprzedniego roku oraz stwierdzono ≥1 lub więcej zmianę Gd (+) w obrazach MRI mózgu lub ≥9 zmian w sekwencji T2 w badaniu MRI.	
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. Poziom rekomendacji: 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. Poziom rekomendacji: Konsensus	
PTN 2016		Natalizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie jest rekomendowany w leczeniu chorych na RRMS w przypadku braku odpowiedzi	

<sup>9</sup> ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej.</p> <p>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.</p> <p>Potwierdzenie PML wymaga przerwania podawania natalizumabu i zastosowania plazmaferezy oraz steroidów.</p>	
CADTH 2013		<p>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.</p> <p>W większości badań klinicznych nie rozróżnia się linii leczenia i włącza się zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Zalecenie oparto na założeniu, iż relatywna skuteczność terapii nie zmieni się w zależności od linii leczenia.</p>	
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>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
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. Poziom rekomendacji: B	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego.</p>
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. Poziom rekomendacji: Silna rekomendacja	
NHS 2017/2019		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).	
ABN 2015		Alemtuzumab (obok natalizumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których pomimo leczenia GA lub IFN beta utrzymuje się wysoka aktywność choroby. Chorych z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia GA lub IFN beta, definiuje się jako chorych, u których wystąpił $\geq 1$ rzut w trakcie leczenia IFN beta w ciągu poprzedniego roku oraz stwierdzono $\geq 1$ lub więcej zmian Gd (+) w obrazach MRI mózgu lub $\geq 9$ zmian w sekwencji T2 w badaniu MRI.	
NHS 2017/2019	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).	Daklizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.
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 przeważają nad ryzykiem. Poziom rekomendacji: B	Mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.77.a.: m.in. w: chłoniak niezłośliwy (grudkowy) oraz załącznik C.77.b: ostra białaczka limfoblastyczna).
PTN 2016		W leczeniu chorych na RRMS można stosować MIT, podawany dożylnie w dawce 12 mg/m <sup>2</sup> co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m <sup>2</sup> .	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Podawanie MIT powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m <sup>2</sup> wymaga szczególnej uwagi i monitorowania w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardiotoksycznego.	
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. Poziom rekomendacji: B	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <b>Program lekowy:</b> B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego.
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.	
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.	
NICE 2018/2019	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	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		kontynuowanie leczenia przy zachowaniu takiego samego finansowania do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.	niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.
ANN 2018	Okrelizumab	Okrelizumab jest jedynym DMT, dla którego wykazano, że zmienia progresję choroby u chorych z pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym (PPMS).  Lekarze powinni oferować okrelizumab osobom z PPMS, które mogą odnieść korzyści z tej terapii, chyba że istnieje ryzyko leczenia przewyższające korzyści.  Chorzy na MS, którzy rozważają zastosowanie okrelizumabu powinni zostać poinformowani na temat ryzyka PML związanego z tym lekiem.	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.
ECTRIMS/EAN 2018		Należy rozważyć leczenie okrelizumabem u chorych z czynnym wtórnie postępującym MS. Poziom rekomendacji: słaba.  Należy rozważyć leczenie okrelizumabem u chorych z pierwotnie postępującym MS. Poziom rekomendacji: słaba.	
<b>Terapia chorych na RES RRMS</b>			
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.  Poziom rekomendacji: B	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko
NHS 2017/2019		Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, którzy byli leczeni natalizumabem i u których występuje	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
PTN 2016  CMSWG 2013		wysokie ryzyko rozwinięcia się PML lub u których wystąpiła ciężka reakcja niepożądana na natalizumab.	rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.
		Fingolimod zaleca się jako lek I wyboru u chorych z agresywną postacią MS (RES RRMS).	
		Chorzy w grupie wysokiego ryzyka z chorobą o wyższej aktywności mogą stanowić kandydatów do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia fingolimodem.	
AAN 2018	Natalizumab	Natalizumab zaleca się chorym z wysoką aktywnością choroby. Poziom rekomendacji: B	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
		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. Poziom rekomendacji: 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. Poziom rekomendacji: B	
		Natalizumab można rozważyć jako opcję terapeutyczną u kobiet ze stale utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, które zdecydują się na zajęcie w ciąży, z uwzględnieniem przedyskutowania wszystkich ewentualnych komplikacji mogących wystąpić w wyniku tej terapii. Poziom rekomendacji: Słaba rekomendacja	
ECTRIMS/EAN 2018		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. Poziom rekomendacji: Konsensus	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NICE 2018/2019		<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"> <li>wystąpienie w ciągu jednego roku 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność;</li> <li>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.</li> </ul> <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>	
NHS 2017/2019		<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 alemtuzumabu 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>	
PTN 2016		<p>Natalizumab zaleca się jako lek I wyboru u chorych na agresywną postać MS (RES RRMS).</p> <p>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.</p>	
CMSWG 2013		<p>Chorzy w grupie wysokiego ryzyka z chorobą o wysokiej aktywności mogą stanowić kandydatów do wcześniejszego rozpoczęcia leczenia natalizumabem.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
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. Poziom rekomendacji: B	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p>
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.	
NHS 2017/2019		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. Poziom rekomendacji: Słaba rekomendacja	
NHS 2017/2019	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.	Daklizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.
PTN 2016	Mitoksantron	Mitoksantron może być zastosowany w leczeniu chorych na RES RRMS (podawany dożylnie w dawce 12 mg/m <sup>2</sup> co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m <sup>2</sup> ). Wskazanie obejmuje chorych, u których leki pierwszej linii okazały się nieskuteczne.	Mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.77.a.: m.in. w: chłoniak niezłośliwy (grudkowy) oraz załącznik C.77.b: ostra białaczka limfoblastyczna).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Podawanie MIT powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m <sup>2</sup> wymaga szczególnej uwagi i monitorowania w związku z ryzykiem zależnego od dawki działania kardiotoksycznego.	
AAN 2018	Cyklofosfamid/ASCT	<p>W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia cyklofosfamidem, należy natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.</p> <p>Poziom rekomendacji: B</p>	<p><b>Cyklofosfamid</b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</li> <li>• Wskazanie pozarejestacyjne: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.</li> <li>• Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: nowotwory złośliwe.</li> <li>• Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.</li> </ul>
AAN 2018	Azatiopryna/kladrybina	<p>Chorym na RRMS, którzy nie mają dostępu do zatwierdzonych DMT, rekomenduje się zastosowanie azatiopryny lub kladrybiny.</p> <p>Poziom rekomendacji: C</p>	<p><b>Kladrybina</b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NICE 2018/2019		<p>W przypadku wystąpienia u chorego nowotworu złośliwego w czasie trwania leczenia azatiopryną, lekarze powinni natychmiast przedyskutować zmianę terapii na alternatywny DMT.</p> <p>Poziom rekomendacji: B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: stwardnienie rozsiane.</li> <li>Poziom odpłatności: bezpłatny.</li> </ul> <p><b>Program lekowy:</b> B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Azatiopryna</u></b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</li> <li>Wskazanie pozarejestacyjne: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiąższowe</li> </ul>
		<p>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.</p> <p>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.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
			zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL – z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z 21 grudnia 2020 r w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 stycznia 2021 r.* [Obwieszczenie MZ 2020]

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:**

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



### 3.7.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Przebieg RRSM znacznie różni się u poszczególnych chorych, zatem nie ma dobrze zdefiniowanych schematów leczenia, a terapia musi być dostosowana do indywidualnych potrzeb chorych. Wybór leczenia wymaga zachowania starannej równowagi pomiędzy skutecznością, bezpieczeństwem, tolerancją oraz przestrzeganiem zaleceń przez chorego. Obecnie dostępne terapie nie spełniają w pełni tych wymagań, dlatego też nadal istnieje potrzeba rozwoju nowych terapii leczenia RRMS [Miller 2012].

**Analogi interferonu beta** oraz **octan glatirameru** (podawane w postaci iniekcji), są często stosowane jako leczenie pierwszego rzutu ze względu na bezpieczeństwo oraz tolerancję [Subei 2015, Ziemssen 2015], jednakże co najmniej 25% chorych wykazuje niedostateczną odpowiedź na leczenie. Częstym problemem jest również przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [Mäurer 2010, Killestein 2011, Bermel 2013, Sá 2014].

Dostępne obecnie, terapie doustne, charakteryzują się zróżnicowaną skutecznością i profilami bezpieczeństwa, jednakże żadna z nich nie posiada zrównoważonego profilu określającego relację korzyści i ryzyka, aby mogła znaleźć zastosowanie jako opcja wczesnego leczenia w RRMS m.in:

- produkt leczniczy **Aubagio® (teryflunomid)** jest ogólnie uważany za bezpieczną terapię doustną ze względu na fakt, że nie odnotowuje się występowania postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), jednak jego skuteczność jest zbliżona do terapii IFN beta. Stosowanie produktu leczniczego Aubagio® (teryflunomid) związane jest również z częstymi działaniami niepożądanymi, takimi jak łysienie, parastezja, biegunka czy nudności [ChPL Aubagio®];
- produkt leczniczy **Tecfidera® (fumaran dimetylu)** oferuje wyższą skuteczność niż iniekcyjne DMT, jednak chorzy często doświadczają powikłań żołądkowo-jelitowych [ChPL Tecfidera®], które w badaniach eksperymentalnych, jak również w badaniach przeprowadzanych w warunkach praktyki klinicznej często prowadziły do przerwania terapii;
- produkt leczniczy **Gilenya® (fingolimod)** zarejestrowany tylko jako terapia stosowana w II linii leczenia lub u chorych z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS, z uwagi na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych stosujących ten lek [ChPL Gylenia®];

- produkt leczniczy **Mavenclad® (kladrybina)** ze względu na swój profil bezpieczeństwa również jest wskazany do stosowania u dorosłych w RRMS o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) [*ChPL Mavenclad®*].

DMT podawane we wlewie, uważane są za terapie o wyższej skuteczności, jednak są one związane z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogą ograniczać ich stosowanie u niektórych chorych. Interferony oraz octan glatirameru są ogólnie bezpiecznymi terapiami, z niewielkimi zdarzeniami dotyczącymi bezpieczeństwa, takimi jak objawy grypopodobne i reakcje w miejscu podania [*Subei 2015, Ziemssen 2015*], jednakże terapie z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa często wykazują również niższą skuteczność [*Grand'Maison 2018*]. W przypadku natalizumabu występuje ryzyko wystąpienia PML (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) [*ChPL Tysabri®*] z kolei w przypadku alemtuzumabu ryzyko autoimmunizacji, zagrażających życiu reakcji na wlew oraz nowotworów złośliwych [*ChPL Lemtrada®*].

**Pojawia się zatem potrzeba rozszerzenia opcji terapeutycznych dla chorych z RRMS. Ozanimod jako skuteczna i bezpieczna terapia, o łatwym sposobie dawkowania, pozwoliłaby zwiększyć jakość życia chorych, ograniczając przy tym ryzyko zdarzeń niepożądanych.**

W ramach programu badawczego dla ozanimodu, w dwóch badaniach randomizowanych trzeciej fazy wykazano przewagę ozanimodu nad interferonem beta-1a w zakresie efektów zdrowotnych takich jak roczny wskaźnik rzutów choroby czy liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych. Pozytywny efekt terapeutyczny odnotowany również dla „nowych” punktów końcowych, oceniających zmianę objętości mózgu, będących wyznacznikami progresji niesprawności oraz pogorszenia funkcji poznawczych. Ocena obu tych kategorii efektów zdrowotnych jest niezbędna, aby prawidłowo ocenić progresję choroby i rokowanie chorego. Tym samym można wnioskować o wysokiej korzyści klinicznej ze stosowania ozanimodu w porównaniu z terapią o ugruntowanej pozycji w schemacie terapeutycznym leczenia stwardnienia rozsianego jaką jest interferon beta-1a.

Również w zakresie bezpieczeństwa analiza danych dla ponad 3400 chorych i ponad 8000 pacjento-lat obserwacji pozwala wnioskować, że profil bezpieczeństwa tej terapii jest niezwykle korzystny. W porównaniu z interferonem beta-1a wykazano, że u chorych stosujących interferon częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niższa, co miało bezpośrednie przełożenie na liczbę chorych kontynuujących terapię w badaniach klinicznych

(niska częstość przerywania terapii z powodu występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ozanimodu). Ponadto istotny w kontekście bezpieczeństwa terapii jest fakt, że w porównaniu z komparatorem częstość występowania ciężkich infekcji oportunistycznych była niższa.

[Redacted content]

## 4. Interwencja – ozanimod

Produkt leczniczy Zeposia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 maja 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Produkt leczniczy Zeposia® dostępny jest w postaci kapsułki twardej zawierającej ozanimod w dawce:

- 0,23 mg (jasnoszara, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na korpusie);
- 0,46 mg (kapsułka twarda z jasnoszarym, nieprzejrzystym korpusem i pomarańczowym, nieprzejrzystym wieczkiem o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.46 mg” na korpusie);
- 0,92 mg (pomarańczowa, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.92 mg” na korpusie).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Zeposia®**

<b>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC<sup>10</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA38
<b>Mechanizm działania</b>	Ozanimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. <i>sphingosine 1-phosphate</i> , S1P), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u chorych ze stwardnieniem rozsianym, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ozanimod jest 10-krotnie bardziej wybiórczy w stosunku do S1P <sub>1</sub> niż do S1P <sub>5</sub> i wykazuje niewielką aktywność w stosunku do innych receptorów S1P (S1P <sub>2</sub> , S1P <sub>3</sub> oraz S1P <sub>4</sub> ).
<b>Wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> , RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Podanie doustne.

<sup>10</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dni 1. – 4: 0,23 mg raz na dobę;</li> <li>• dni 5. – 7: 0,46 mg raz na dobę;</li> <li>• dzień 8. i później: 0,92 mg raz na dobę.</li> </ul> <p>Po 7-dniowym zwiększaniu dawki dawka podtrzymująca to 0,92 mg raz na dobę, począwszy od dnia 8.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• stan obniżonej odporności;</li> <li>• chorzy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwienny, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA);</li> <li>• chorzy z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem chorych z wszczepionym rozrusznikiem serca;</li> <li>• ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, takie jak zapalenie wątroby i gruźlica;</li> <li>• aktywne nowotwory złośliwe;</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);</li> <li>• okres ciąży oraz w przypadku kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</li> </ul>
<p><b>Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania / Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</b></p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>Do sprawdzenia w czasie rozpoczynania leczenia:</p> <p><u>Przed podaniem pierwszej dawki należy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonać wstępne badanie elektrokardiograficzne (EKG);</li> <li>• sprawdzić ostatnie (z okresu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań czynnościowych wątroby odnośnie wartości aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.</li> <li>• Sprawdzić ostatnie (z okresu ostatnich 6 miesięcy lub po odstawieniu wcześniej stosowanego leku na stwardnienie rozsiane) wyniki badań pełnej morfologii krwi, w tym liczbę limfocytów.</li> <li>• Przeprowadzić ocenę okulistyczną u chorych z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie.</li> <li>• Potwierdzić negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><u>W trakcie terapii produktem leczniczym Zeposia® do 6 godzin po podaniu pierwszej dawki u chorych wymagających obserwacji po podaniu pierwszej dawki:</u></p> <p>Chorzy z niektórymi już wcześniej występującymi chorobami serca (częstość akcji serca w spoczynku &lt;55 uderzeń na minutę, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia [typu Mobitz I] lub zawał mięśnia sercowego bądź niewydolność serca w wywiadzie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Zeposia® monitorować stan chorego w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii, wraz z cogodzinnym pomiarem pulsu i ciśnienia tętniczego krwi.</li> </ul>

<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>

Źródło: opracowanie na podstawie *ChPL Zeposia®* [*ChPL Zeposia® 2020*] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. [*Obwieszczenie MZ 2020*].

## 4.1. Rekomendacje finansowe

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce. Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT i zagraniczne organizacje dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie przez AOTMiT. W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>11</sup> i opinii wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leków z grupy DMT u chorych na RRMS. Omówienie zidentyfikowanych dokumentów przedstawiono w załączniku 10.2.

<sup>11</sup>w tym również stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

## 5. Komparatory

Zalecanymi i finansowanymi ze środków publicznych w Polsce opcjami terapeutycznymi dla których ozanimod potencjalnie może stanowić alternatywę to finansowane w ramach *Programu lekowego B.29.*:

- interferon beta-1a;
- interferon beta-1b;
- pegylowany interferon beta-1a;
- fumaran dimetylu;
- octan glatirameru;
- teryflunomid;

oraz finansowane w ramach *Programu lekowego B.46.*:

- fingolimod;
- natalizumab;
- okrelizumab;
- kladrybina;
- alemtuzumab.

Poniżej przedstawiono charakterystykę dostępnych technologii.

### **Interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex® i Rebif®)**

Produkt leczniczy Avonex® jest wskazany w leczeniu:

- chorych z rozpoznaną rzutową postacią MS określonego w badaniach klinicznych jako  $\geq 2$  zaostrzeń choroby (rzutów) w czasie ostatnich 3 lat bez oznak postępu choroby między rzutami;
- chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywne rozpoznanie zostało wykluczone i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego MS.

Produkt leczniczy Avonex® należy odstawić u chorych, u których rozwinię się postępujące MS.

Produkt leczniczy Rebif® jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności u chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.

W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego (MS) zalecana dawka produktu leczniczego Avonex® wynosi 30 mikrogramów (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) raz na tydzień.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Rebif® to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym.

Działanie biologiczne wywierane jest poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych INF produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2'/5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu leczniczego Avonex® w MS odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia MS nie została do końca ustalona.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, albuminę ludzką lub którąkolwiek substancję pomocniczą, obecna ciężka depresja i/lub myśli samobójcze.

### **Interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®)**

Produkt leczniczy Betaferon® jest wskazany w leczeniu:

- chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, 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.



Zalecana dawka produktu leczniczego Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku.

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.

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

### **Pegylowany interferon beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®)**

Produkt leczniczy Plegridy® wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych na RRMS.

Zalecana dawka produktu leczniczego 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).

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt leczniczy 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 leczniczy Plegridy® może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie „up-regulation”),

cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) (w mechanizmie „*down-regulation*”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, peginterferon lub którąkolwiek substancję pomocniczą, obecne ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze.

### **Fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera®)**

Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS.

Produkt leczniczy Tecfidera® stosowany jest doustnie w dawce początkowej 120 mg dwa razy dziennie. Następnie po 7 dniach dawkę zwiększa się do zalecanej dawki podtrzymującej 240 mg podawanej dwa razy na dobę.

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w MS nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 (ang. *(erythroid derived 2) like 2*). Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u chorych ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Octan glatirameru (produkty lecznicze: Copaxone® i Remurel®)**

Produkty lecznicze Copaxone® i Remurel® są wskazane w leczeniu chorych z postaciami rzutowymi stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis [MS]*). Produkt te nie są wskazane u chorych z pierwotnie lub wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego.

Produkty lecznicze Copaxone® i Remurel® stosowane są we wstrzyknięciu podskórnym w zalecanej dawce 20 mg raz na dobę.

Mechanizm, dzięki któremu octan glatirameru wywiera działanie terapeutyczne w rzutowych postaciach stwardnienia rozlanego nie jest w pełni wyjaśniony, ale przypuszcza się, że obejmuje modulację procesów immunologicznych. Badania wskazują na to, że octan

glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **Teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio®)**

Produkt leczniczy Aubagio® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem rozsianym (MS) o przebiegu rzutowo-remisyjnym.

Zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę, stosowania doustnie i przyjmowana wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu – dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. *Dihydroorotate dehydrogenase*, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny *de novo*. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), ciąża, karmienie piersią, ciężkie niedobory odporności, np. z zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), znaczące zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość, ciężkie, czynne zakażenia oraz ciężka hipoproteinemia (np. w zespole nerczycowym).

### **Fingolimod (produkt leczniczy Gilenya®)**

Produkt leczniczy Gilenya® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych:

- z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;

lub

- 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.

U dorosłych, zalecana dawka fingolimodu to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała:

- masa ciała ≤40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg, doustnie raz na dobę;
- masa ciała >40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg, doustnie raz na dobę.

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą.

Przeciwwskazania: m.in. zespół niedoboru odporności, zwiększone ryzyko pojawienia się zakażeń oportunistycznych, w tym upośledzona odporność (w tym chorzy otrzymujący leki immunosupresyjne, bądź posiadający obniżoną odporność spowodowaną wcześniejszym leczeniem), aktywne zakażenia ciężkie lub przewlekłe (gruźlica, zapalenie wątroby), aktywne złośliwe choroby nowotworowe, zaburzenia czynności wątroby na poziomie C w skali Childa-Pugha, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku.

### **Natalizumab (produkt leczniczy Tysabri®)**

Produkt leczniczy Tysabri® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach chorych:

- z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;

lub

- z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną 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 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI.

Zalecana dawka produktu leczniczego Tysabri® wynosi 300 mg i podawana jest we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację terapii przez okres dłuższy niż 2 lata można rozważyć wyłącznie w oparciu o ponowną ocenę korzyści i ryzyka.

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem cząsteczek adhezyjnych. Jego działanie polega na wiązaniu się z podjednostką  $\alpha 4$  integryny ludzkiej ulegającej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów (poza neutrofilami). Lek wiąże się swoiście z integryną  $\alpha 4\beta 1$ , powodując tym samym blokadę reakcji z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1) oraz ligandami – osteopontyną i alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1). Natalizumab uniemożliwia także reakcję integryny  $\alpha 4\beta 7$  z cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 - adresyną (MadCAM-1). Zakłócenie wymienionych reakcji molekularnych zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na natalizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, zwiększone ryzyko pojawienia się zakażeń oportunistycznych, w tym upośledzona odporność (w tym chorzy otrzymujący leki immunosupresyjne, bądź posiadający obniżoną odporność spowodowaną wcześniejszym leczeniem), PML, obecność aktywnych złośliwych nowotworów (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry), terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby.

### **Okrelizumab (produkt leczniczy Ocrevus®)**

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing forms of multiple sclerosis*, RMS), z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych.

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Produkt leczniczy Ocrevus® podawany jest w postaci wlewu dożylnego w następujących dawkach: dawka inicjująca: 2 infuzje po 300 mg podane w odstępie 2 tygodni; kolejne dawki: pojedyncze infuzje 600 mg podawane w odstępach 6-miesięcznych.

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest selektywnie skierowane przeciwko limfocytom B z ekspresją antygenu CD20 – powierzchniowego antygenu znajdującego się na limfocytach pre-B, dojrzałych limfocytach B i limfocytach B pamięci, który nie podlega ekspresji na limfoidalnych komórkach macierzystych i komórkach plazmatycznych. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za terapeutyczne działanie okrelizumabu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony, ale zakłada się, że obejmuje on immunomodulację poprzez zmniejszenie liczby i pogorszenie funkcjonowania limfocytom B z ekspresją antygenu CD20.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, trwające aktualnie, czynne zakażenie, chorzy w stanie ciężkiego obniżenia odporności, znane, aktywne nowotwory złośliwe.

### **Kladrybina (produkt leczniczy Mavenclad®)**

Produkt leczniczy Mavenclad® wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *multiple sclerosis*, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI).

Zalecana dawka całkowita produktu leczniczego Mavenclad® to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których chory otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.

Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i

liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby), obniżona odporność (w tym u chorych aktualnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne), aktywna złośliwa choroba nowotworowa, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, ciąża i karmienie piersią.

### **Alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada®)**

Produkt leczniczy Lemtrada® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych chorych z wysoce aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w następujących grupach chorych:

- z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby;

lub

- z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzuty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu lub znaczący wzrost liczby zmian w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawno wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym.

Zalecana dawka alemtuzumabu to 12 mg na dobę podawane w postaci infuzji dożylniej w 2 początkowych kursach leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.

Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to 150 kD. Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego Lemtrada® w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na

oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), ciężkie, czynne zakażenie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej, przebyty udar mózgu, przebyta dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, rozpoznana koagulopatia podczas leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego, współistniejące choroby autoimmunologiczne, inne niż stwardnienie rozsiane.

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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* [Rozporządzenie MZ 2012] 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) [Ustawa 2011] 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.

Zalecenia opisane w wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opublikowanych przez wiodące zagraniczne (AAN,ECTRIMS, EAN, NICE) i polską organizację (PTN) wskazują, że podstawową formę leczenia stwardnienia rozsianego stanowią leki modyfikujące przebieg choroby tj. takie, których stosowanie ma na celu opóźnienie jej rozwoju poprzez zmniejszenie liczby rzutów choroby i ich nasilenia.

Terapie te są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach 2 programów lekowych:



- programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – Załącznik B.29 (obowiązujący od listopada 2020 r.), w ramach którego stosowane są: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a albo teryflunomid;
- programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – Załącznik B.46 (obowiązujący od stycznia 2021 r.), w ramach którego stosowane są: fingolimod, natalizumab, okrelizumab, kladrybina oraz alemtuzumab.

Program lekowy B.29. uznawany jest za program terapeutyczny chorych w I linii, w ramach którego leczeni są chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria diagnostyczne:

- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
- 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;
- stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;
- brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta albo octanem glatirameru oraz wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu albo peginterferonem beta-1a albo teryflunomidem;
- brak przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

W ramach programu dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku:

- wystąpienia objawów niepożądanych;
- jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego (zmiana wprowadzona od 1 września 2020 r.);
- w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów czasu leczenia w programie.

Określenie czasu leczenia w programie obejmuje ocenę skuteczności po 12 miesiącach trwania 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, lub
  - b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;
- 2) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
  - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);
  - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Z kolei kryteria wyłączenia z programu obejmują:

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 2) Stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

W toku realizacji raportu HTA, we wrześniu 2020 roku zorganizowano spotkanie z wiodącymi ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem chorych ze stwardnieniem rozsianym, którego celem było m.in. określenie miejsca ozanimodu w praktyce klinicznej leczenia MS w Polsce

[Redacted text block]

W tym celu przeanalizowano dostępne dowody naukowe dla ozanimodu, udziały poszczególnych terapii w realizacji programu lekowego B.29., jak również dynamikę zmian ich udziałów w ostatnich latach. Zasięgnięto również opinii Ekspertów klinicznych odnośnie komparatorów, które w ich opinii są najbardziej adekwatne.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce jako najbardziej odpowiednie komparatory dla ozanimodu stosowanego w leczeniu MS wybrano:

- **interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.**

Interferon beta-1a jest lekiem wskazywanym w wytycznych klinicznych jako jedna z kluczowych terapii o ugruntowanej pozycji w leczeniu MS. Jest on często stosowany w programie B.29. i cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Koszt stosowania interferonu jest relatywnie niski, w porównaniu z wieloma innymi lekami stosowanymi w praktyce klinicznej. Jest to również lek, stanowiący bezpośredni komparator dla ozanimodu w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, stanowiących podstawę wniosku o rejestrację produktu leczniczego Zeposia® w Unii Europejskiej, co pozwala na wiarygodne wnioskowanie o przewadze jednej technologii nad drugą.

- **fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.**
- **teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.**

Fumaran dimetylu i teryflunomid to jedne z najczęściej stosowanych leków w programie B.29. (łączy udział procentowy w programie B.29. to 46 % - koniec 2019 roku), a co więcej w przeciwieństwie do innych leków stosowanych w tym programie, w ostatnich latach odnotowano dynamiczny wzrost ich udziałów, co wskazuje, że stanowią one realną praktykę kliniczną leczenia MS w Polsce. Kolejnym argumentem przemawiającym za takim wyborem jest ich droga podania, która podobnie jak w przypadku ozanimodu jest doustna. [REDACTED]

Nie są dostępne badania kliniczne bezpośrednio porównujące ozanimod względem tych leków, dlatego też w toku realizacji raportu niezbędne będzie wykonanie porównania pośredniego.

## 6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji uznanych za komparatory dla produktu leczniczego Zeposia® w analizowanym wskazaniu, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

**Tabela 5**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator	Aubagio®	Avonex®	Tecfidera®
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA31.	Interferony, kod ATC: L03 AB07.	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L04AX07.
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 26 sierpnia 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-aventis groupe.	Data rejestracji: 13 marca 1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Biogen Netherlands B.V.	Data rejestracji: 30 stycznia 2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Biogen Netherlands B.V.
Działanie leku	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> , DHO-DH), 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.	Działanie biologiczne wywierane jest poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych INF produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2'/5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu leczniczego Avonex® w MS odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia MS nie została do końca ustalona.	Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w MS nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 (ang. <i>erythroid derived 2 like 2</i> ). Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u chorych ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Aubagio® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych ze stwardnieniem rozsianym (MS) o przebiegu rzutowo-remisyjnym.	Produkt leczniczy Avonex® jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorych ze zdiagnozowaną rzutową postacią SM określonego w badaniach klinicznych jako ≥2 zaostrzeń choroby (rzutów) w czasie ostatnich 3 lat bez oznak postępu choroby między rzutami;</li> <li>chorych, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywne</li> </ul>	Produkt leczniczy Tecfidera® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS.

Komparator	Aubagio®	Avonex®	Tecfidera®
		<p>rozpoznanie zostało wykluczone i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego SM.</p> <p>Produkt leczniczy Avonex® należy odstawić u chorych, u których rozwinie się postępujące MS.</p>	
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> zalecana dawka to 14 mg raz na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy Aubagio® można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u> w związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt Aubagio® powinien być stosowany z ostrożnością u chorych w wieku ≥65 lat.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych chorych z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie chorych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby.</p> <p><u>Dawkowanie:</u> dorośli: w leczeniu rzutowego MS zalecana dawka wynosi 30 µg (0,5 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym podawana raz w tygodniu. Nie wykazano dodatkowych korzyści po stosowaniu większej dawki (60 µg) raz na tydzień.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki:</u> aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów grypopodobnych, leczenie można rozpocząć od dostosowywania dawki. Jeżeli stosuje się ampułkostrzykawkę, leczenie zacząć od ¼ pełnej dawki, zwiększając ją w odstępach tygodniowych do osiągnięcia pełnej dawki (30 µg/tydzień) w 4 tygodniu. Innym sposobem jest rozpoczęcie leczenia od dawki odpowiadającej w przybliżeniu ½ pełnej dawki podawanej 1 w tygodniu przed zwiększeniem jej do pełnej dawki. Aby uzyskać odpowiednią skuteczność, po początkowym okresie dostosowywania należy osiągnąć i utrzymywać dawkę 30 µg/tydzień. Przed wstrzyknięciem oraz przez 24 godziny po każdym wstrzyknięciu zaleca się podawanie leku przeciwbólowego o działaniu przeciwgorączkowym, aby złagodzić objawy grypopodobne. Objawy zwykle występują przez pierwsze kilka miesięcy leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień.</p>	<p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego. <u>Dawkowanie:</u> dawka początkowa wynosi 120 mg 2 razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg 2 razy na dobę. Jeżeli chory pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Chory może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin między dawkami. W przeciwnym razie powinno się poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.</p> <p>Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg 2 razy dziennie może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, tj. nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej (240 mg 2 razy dziennie).</p> <p><u>Sposób podawania:</u> podanie doustne. Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa mikrotabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia jelit.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u> W badaniach klinicznych produkt leczniczy Tecfidera® stosowano u zbyt ograniczonej</p>

Komparator	Aubagio®	Avonex®	Tecfidera®
	<p>do stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku od 10-18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu MS.</p>	<p>Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u chorych, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Nie ustalono, jak długo chorzy powinni być leczeni. Należy dokonać klinicznej oceny stanu chorego po upływie 2 lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu chorego. Należy przerwać leczenie, jeśli u chorego rozwinię się postępujący proces przewlekłego MS.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w grupie nastolatków w wieku 12-16 lat. Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności u dzieci &lt;12. roku życia. Brak dostępnych danych.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u> badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby chorych ≥65. roku życia, aby ustalić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych chorych. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymagania w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.</p>	<p>liczby chorych w wieku ≥55 lat, a także u niewystarczającej liczby chorych w wieku ≥65 lat, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodszy dorośli. Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek i wątroby:</u> Tecfidera® nie badano u chorych z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki. Produkt należy jednak stosować ostrożnie u chorych z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u> nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności Tecfidera® u dzieci i młodzieży w wieku 10-18 lat. U dzieci w wieku &lt;10 lat produkt leczniczy Tecfidera® nie ma zastosowania we wskazaniu do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie</p> <p>Wskazanie: leczenie chorych w ramach programu B.29</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie</p> <p>Wskazanie: leczenie chorych w ramach programu B.29</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie</p> <p>Wskazanie: leczenie chorych w ramach programu B.29</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Avonex®, ChPL Aubagio®, ChPL Tecfidera® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21.12.2020 r. [Obwieszczenie MZ 2020]

## 7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, 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 kliniczne 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).

Wytyczne Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) z 2015 roku opisujące zasady prowadzenia badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego wskazują, iż czas do nawrotu oraz **roczny wskaźnik rzutów (ARR)** są akceptowalnymi parametrami służącymi do oceny nawrotów MS. Czas do nawrotu choroby jest akceptowalny jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Przydatny może być również czas do drugiego lub trzeciego nawrotu. Ponadto wyniki, takie jak odsetek chorych z nawrotem lub odsetek chorych bez nawrotów, należy traktować jako drugorzędowe punkty końcowe [EMA 2015].

**Skala EDSS** jest najpowszechniej stosowaną i najbardziej znaną skalą oceny zmian niepełnosprawności w MS. Dopuszczalne punkty końcowe do skuteczności to czas potrzebny do osiągnięcia progresji lub odsetek osób, u których wystąpiła progresja we wcześniej określonym czasie. Dodatkowo skale oceny neurologicznej, ilościowe neurologiczne testy sprawności (np. MSFC) mogą być stosowane jako dodatkowe efekty zdrowotne na podstawie, których oceniana jest niepełnosprawność chorego [EMA 2015].

Również obrazowanie MRI jest użytecznym narzędziem do monitorowania zmian w OUN w stwardnieniu rozsianym. Parametry na podstawie obrazowania MRI np. **nowe ogniska demielinizacyjne** widoczne po wzmocnieniu Gd lub nowe/nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnym są związane z nawrotami choroby. Wyniki te nie są

akceptowalne jako pierwszorzędowy punkt końcowy, jednakże są przydatne jako pierwsze wyznaczniki potencjalnej skuteczności ocenianego produktu leczniczego [EMA 2015].

**Trwałe uszkodzenie mózgu** rozpoczyna się wcześniej i narasta w trakcie przebiegu MS [Giovannoni 2019]. Uszkodzenia mózgu obejmują nie tylko zmiany chorobowe oraz pogorszenie sprawności fizycznej, ale także utratę objętości całego mózgu, uszkodzenie istoty szarej, utratę objętości wzgórza i kory mózgowej oraz zaburzenia funkcji poznawczych [De Stefano 2014, Dendrou 2015, Giovannoni 2016]. W związku z czym, ocena takich efektów zdrowotnych jest również niezwykle istotna. Liczne badania wykazały, że krótkoterminowe zmiany (w ciągu 1 roku) w objętości mózgu pozwalają przewidzieć stan kliniczny w dalszym przebiegu choroby u chorych z klinicznie izolowanych zespołem (CIS) występującym w przebiegu RRMS oraz w pierwotnie postępującym MS, łącznie lub niezależnie od parametrów związanych ze zmianami w mózgu [Sastre-Garriga 2020]. W związku z powyższym należy je uznać za istotne klinicznie w przebiegu RRMS.

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że kluczowe efekty zdrowotne, które powinny być oceniane w ramach analizy klinicznej dla ozanimodu w populacji docelowej raportowane to:

- występowanie rzutów choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy):
  - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR);
  - odsetek chorych wolnych od rzutów choroby;
- progresja choroby (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) określona za pomocą:
  - potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (CDP 3m, CDP 6m);
  - zmiany wyniku w skali EDSS;
- zmiany w obrazie MRI (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy):
  - nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd;
  - nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;
- ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych (kluczowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa):
  - zgony zaistniałe w trakcie leczenia;
  - ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
  - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia;
  - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.



Jako dodatkowe, drugorzędowe oraz ekstrapolacyjne punkty końcowe:

- średnia procentowa zmiana objętości mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- średnia procentowa istoty szarej kory mózgu na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- średnia procentowa zmiana objętości wzgórza na obrazach MRI w stosunku do punktu początkowego;
- odsetek chorych wolnych od nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- odsetek chorych wolnych od ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
- zmiana wyniku w punktacji MSFC w stosunku do punktu początkowego (w tym zmiana wyniku MSFC z pomiarem LCLA funkcji wzroku);
- zmiana punktacji w skali SDMTZ;
- zmiana wyniku w punktacji MSQOL-54.

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.

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 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. 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 również 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.

## 8. 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 AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *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* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

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.

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.

## 9. Kierunki analiz

### 9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego (RRMS). W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego Programu lekowego.	Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy nie spełniający kryteriów włączenia do wnioskowanego Programu lekowego.
Interwencja	Ozanimod stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®, tj. w schemacie leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 5. -7. dzień dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>• dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.</li> </ul>	Inna niż wymieniona, np. OZA stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
Komparatory <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a w dawce 30 µg/0,5 ml raz w tygodniu, i.m.;</li> <li>• fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę, p.o.;</li> <li>• teryflunomid w dawce 14 mg/d, p.o.</li> </ul>	Nie zgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie rzutów choroby:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR);</li> <li>• odsetek chorych wolnych od rzutów choroby;</li> </ul> </li> <li>• progresja choroby określona za pomocą:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzonej progresji niesprawności po 3 i 6 miesiącach (CDP 3m, CDP 6m);</li> <li>• zmiany wyniku w skali EDSS;</li> </ul> </li> <li>• zmiany w obrazie MRI:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowe ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd;</li> <li>• nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;</li> </ul> </li> <li>• zmiana parametrów związanych z objętością mózgu;</li> <li>• ciężkość oraz rodzaj zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi

<sup>12</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>13</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty/postery konferencyjne. <b>Komentarz (1):</b> jeśli abstrakt/poster dotyczył badania opublikowanego w postaci pełnotekstowej uwzględniano tylko te, w których analizowano dodatkowe wyniki względem publikacji pełnotekstowej.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

<sup>13</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline i Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

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 leków<sup>14</sup> (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i 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.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla ozanimodu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- badanie *RADIANCE A* [Cohen 2019a];
- badanie *RADIANCE B* [Cohen 2019b];
- badanie *SUNBEAM* [Comi 2019].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

---

<sup>14</sup> 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

## 9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiarnego [REDACTED]

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Zeposia<sup>®</sup> względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [Ustawa 2011]* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r. [Rozporządzenie MZ 2012]*.

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 celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model globalny dostarczony przez Wnioskodawcę, dostosowany do warunków polskich, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

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

### 9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsiarnego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Zeposia® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych 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 ozanimod w przedstawionym wskazaniu.



## 10. Załączniki

### 10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 7.  
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
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 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

### 10.2. Rekomendacje AOTMiT

Tabela 8.  
Wykaz rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Program lekowy B.29/B.46	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [OP Program lekowy B.29 i B.46]
Program lekowy B.29	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 151/2017	2017 [ORP Program lekowy B.29]
Fumaran dimetylu	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 9/2019	2019 [RP Fumaderm 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 250/2014	2014 [RP_Tecfidera 2014]

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Teryflunomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 30/2015	2015 [RP_Aubagio 2015]
Octan glatirameru	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 117/2014	2014 [RP Octan glatirameru 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 39/2012	2012 [RP Copaxone 2012]
Interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 116/2014	2014 [RP interferon beta-1a 2014b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 167/2014	2014 [RP interferon beta-1a 2014a]
Interferon beta-1b	Rekomendacja Prezesa AOTMiT45/2020	2020 [RP Betaferon 2020]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT84/2015	2015 [RP Betaferon_2015]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 147/2014	2014 [RP interferon beta-1b 2014b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 172/2014	2014 [RP interferon beta-1b 2014a]
Pegylowany interferon beta-1a	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 48/2015	2015 [RP Plegridy_2015]
Fingolimod	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 59/2019	2019 [RP Gilenya 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 77/2017	2017 [RP Gilenya 2017]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 78/2015	2015 [RP Gilenya 2015]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 76/2012	2012 [RP Gilenya 2012]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 220/2012	2012 [ORP fingolimod 2012]
Natalizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 31/2016	2016 [RP natalizumab 2016]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 1/2013	2013 [RP natalizumab 2013]
Fingolimod / Natalizumab	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 187/2013	2013 [OPR FIN i NAT 2013]
Okrelizumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 96/2018	2018 [RP okrelizumab 2018]
Kładrybina	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 85/2018	2018 [RP kładrybina 2018]
Alemtuzumab	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 87/2018	2018 [RP alemtuzumab 2018]

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 47/2015	2015 [RP alemtuzumab 2015]
Siponimod	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 77/2020	2020 [RP Mayzent 2020]

W 2019 roku Prezes AOTMiT na zlecenie Ministra Zdrowia wydał opinię w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych: *B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”* i *B.46 „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”*. Proponowane zmiany w przedmiotowych programach lekowych (PL) odnoszą się do modyfikacji zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji, kryteriów wyłączenia, określenia czasu leczenia, kryteriów przedłużenia leczenia, badań przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia. Przedmiotowe zmiany polegały w głównej mierze na uproszczeniu szczegółowych zapisów dotyczących określania ciężkości rzutów (na podstawie rozszerzonej skali niewydolności ruchowej EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) i liczby zmian warunkujących leczenie w ramach programów (w oparciu o zmiany w sekwencji T2). Propozycje zmian są także związane z wprowadzeniem do programów lekowych odniesienia do Charakterystyk Produktów Lekowych poszczególnych leków, szczególnie w zakresie przeciwwskazań do leczenia.

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*.

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.). W 2017 roku fingolimod został ponownie zarekomendowany przez Prezesa AOTMiT 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz, u których stwierdza się zmiany w badaniu MRI wykonanym po 12 miesiącach, tj.  $>1$  nową

zmianę Gd (+) (lub >2 nowe zmiany w sekwencji T2)). Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT z 2017 roku zniesiono ograniczenie czasowe dla stosowania FIN (60 miesięcy). W 2019 roku Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie fingolimodu 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)*”.

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

W 2018 roku Prezes Agencji wydał pozytywną decyzję w sprawie objęcia refundacją okrelizumabu w ramach programu lekowego: „*Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)*” pod warunkiem: pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku został znacząco obniżony oraz doprecyzowania zapisów ocenianego programu lekowego.

Również kladrybina w 2018 roku otrzymała pozytywną rekomendację Prezesa Agencji dotyczącą finansowania w ramach programu lekowego: „*Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)*”, pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.

W rezultacie fingolimod, natalizumab, okrelizumab i kladrybina finansowane są w ramach *Programu lekowego B.46*.

Alemtuzumab otrzymał negatywną rekomendację w 2015 roku w odniesieniu do finansowania w ramach I linii leczenia, z kolei w 2018 roku uzyskał pozytywną opinię dotyczącą refundacji

w ramach programu lekowego: „*Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)*”, pod warunkiem stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „*Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego*”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach istniejącej grupy limitowej „1160.0, Alemtuzumab” i wydawanie go bezpłatnie oraz pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i obniżenia ceny leku.

W 2020 roku wydana została również warunkowa rekomendacja w sprawie oceny nowego produktu leczniczego Mayzent® (siponimod) w ramach programu lekowego: „*Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego*”.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy B.29/B.46	Opinia Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna warunkowo	MS	<p>Ocenę zasadności wprowadzenia proponowanych zmian do analizowanych programów lekowych B.29. i B.46. przeprowadzono głównie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych, większość zaproponowanych zmian jest zasadna i zgodna z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (<i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS 2018</i>). Natomiast niektórzy z ekspertów uznali za niezasadne wprowadzenie zmian lub przedstawili dodatkowe uwagi.</p> <p>Mając na względzie opinię Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów klinicznych, zdaniem Prezesa Agencji zasadnym jest wprowadzenie ww. zmian do programów lekowych: B.29. <i>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)</i>. Niemniej jednak, w opinii Prezesa Agencji należy rozważyć uwagi ekspertów klinicznych, w szczególności w zakresie doprecyzowania zapisu dotyczącego wykonywania testu ciążowego w moczu w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem/ adalimumabem w PL B.46. oraz w zakresie wykonywanych badań laboratoryjnych, podczas monitorowania leczenia u dorosłych w PL B.29. w odniesieniu do leczenia teryflunomidem. Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za uwagą Rady Przejrzystości podkreśla, że zgodnie z komunikatem EMA z dnia 31 października 2019, numer EMA/583516/2019, w związku z poważnymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa alemtuzumabu, lek powinien być stosowany jedynie u chorych z agresywną postacią stwardnienia rozsianego, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby przy pomocy co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby lub u chorych z co najmniej dwoma inwalidyzującymi rzutami choroby w ciągu roku. Na powyższą kwestię zwrócił uwagę także jeden z ekspertów klinicznych. W związku z powyższym należy uzupełnić kryteria włączenia do terapii alemtuzumabem o odpowiedni zapis ograniczający jego zastosowanie do najcięższych przypadków choroby, nie poddających się innemu leczeniu.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Program lekowy B.29	Opinia Rady Przejrzystości 2017	Pozytywna warunkowa	MS	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian proponowanych przez Ministra Zdrowia w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w szczególności w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• usunięcia z przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru pkt 3 – ciąża,</li> <li>• zmiany brzmienia kryterium wykluczenia (pkt 3) na: stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji),</li> <li>• zmiana kryterium wykluczenia dla interferonu na limfopenia poniżej 500/<math>\mu</math>l.</li> <li>• obniżenie wieku chorych, u których można stosować leki zawierające substancje czynne: teryflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum beta-1a do 12 roku życia</li> </ul> <p>pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wprowadzenia do programu obowiązku przekazania chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u ciężarnych i uzyskania pisemnej świadomej zgody na jego zastosowanie;</li> <li>• wprowadzenia do programu obowiązku stosowania leków zawierających substancje czynne: teryflunomidum, dimethylis fumaras oraz peginterferonum u chorych od 12 do 18 roku życia, wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych, mających doświadczenie w leczeniu SM, oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii wyżej wymienionymi substancjami pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania w tej grupie wiekowej oraz uzyskania pisemnej świadomej zgody na ich zastosowanie.</li> </ul>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
FD	Rekomendacja Prezesa 2019	Negatywna	MS	<p>Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Fumaderm® (fumarany dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane.</p> <p>Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczącej ocenianej technologii. Odnaleziono badanie <i>Schimrigk 2006</i> jest badaniem jednoramiennym, w którym uczestniczyła nieliczna populacja chorych (10 osób). Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność i niepewność wnioskowania nt. ocenianej technologii.</p> <p>Warto także podkreślić, na co zwróciła uwagę także Rada Przejrzystości oraz ekspert kliniczny, że aktualnie w Polsce finansowany jest w ramach programu lekowego „<i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i>” produkt leczniczy Tecfidera®, zawierający substancję czynną fumarany dimetylu (FD). Przy czym należy zaznaczyć, że zgodnie z oceną Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi substancja czynna produktu Tecfidera® – sam FD – nie jest tym samym co mieszanina fumaranu dimetylu i soli wodorocetylu fumaranu (FD+MEF) w leku Fumaderm®.</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Fumaderm® wskazanie rejestracyjne leku obejmuje leczenie łuszczycy. Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy stwardnienia rozsianego, a zatem stanowi wskazanie pozarejestracyjne.</p> <p>Odnaleziono wytyczne kliniczne wymieniają fumarany dimetylu jako opcję terapeutyczną w leczeniu stwardnienia rozsianego. Natomiast nie odnoszą się do formy fumaranu dimetylu – sam FD czy mieszanina FD i MEF.</p> <p>Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2018 r. sprowadzono 4 opakowania leku Fumaderm®, przy czym decyzja o zgodzie na ich refundację jest w trakcie rozpatrywania.</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2014	<b>Negatywna</b>	MS	<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 produkcie krajowym brutto zbliżonym do Polski.</p>
TER	Rekomendacja Prezesa 2015	<b>Negatywna</b>	RRMS (I linia leczenia)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, 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 rozbieżności 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
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	MS	<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 rzut 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-strzykawk, 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 2020	<b>Pozytywna warunkowa</b>	SPMS	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN: 05909990619375 w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G35)” pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową.</p> <p>Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętego 57-letniego dożywotniego horyzontu czasowego, wyniki oceny opłacalności obciążone są niepewnością.</p> <p>Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne.</p> <p>Mając na uwadze brak aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu, udowodnioną skuteczność kliniczną zasadne jest finansowanie ww. technologii lekowej. Jednak ze względu na wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej, zasadne jest wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku 10-letniego horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości.</p> <p>Ponadto sugeruje się uwzględnienie uwag ekspertów klinicznych w odniesieniu do zapisów wnioskowanego programu lekowego.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2015	<b>Negatywna</b>	SPMS	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla interferonu beta-1b stosowanego u chorych ze stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej z rzutami, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia wyżej wymienionej terapii finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Analiza skuteczności klinicznej wskazuje na porównywalne (inf-1b vs inf-1a, porównanie pośrednie) lub być może gorsze (inf-1b vs mitoksantron, zestawienie wartości) wyniki terapii w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast badania porównujące interferon beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) prezentują rozbieżne wyniki i sugerują brak wpływu terapii na jakość życia chorych. Istotnym ograniczeniem wiarygodności analizy jest brak spójności pomiędzy populacją badaną a populacją zdefiniowaną kryteriami proponowanego programu lekowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna w wariacie z RSS wykazała opłacalność terapii w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, jednakże z uwagi na ograniczenia wiarygodności dotyczące przyjętego sposobu modelowania wyniki pozostają niepewne. Porównanie kosztu wnioskowanego leku z mitoksantronem wskazuje, że terapia Betaferonem® jest droższa od terapii komparatorem.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2014	<b>Pozytywna</b>	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 „<i>leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i>”, 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	<b>Pozytywna</b>	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	MS	<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>
FIN	Rekomendacja Prezesa 2019	Pozytywna	Po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub RES RRMS	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya®, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, 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>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.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu (FIN) oparto na jednym, wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy TRANSFORMS, porównujące fingolimod (FIN) z interferonem (IFN) beta-1a. Należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z brakiem badań bezpośrednio porównujących FIN z pozostałymi wskazanymi komparatorami: pegylovanym interferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem, które aktualnie są finansowane w ramach programu lekowego B.29.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2017	<b>Pozytywna warunkowa</b>	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS: wydłużenie terapii FIN powyżej 60 miesięcy; RES RRMS: nowa populacja uwzględniona w programie lekowym)	<p>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.</p> <p>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.</p>
	Rekomendacja Prezesa 2015	<b>Pozytywna</b>	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (RES RRMS)	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla fingolimodu, widzi uzasadnienie dla finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ocena kliniczna wskazuje na porównywalną skuteczność terapii, ale nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Wobec powyższego, a także mając na względzie niepewność oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej.</p> <p>Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego lub po niepowodzeniu leczenia I linii, które są finansowane ze środków publicznych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2012	<b>Pozytywna</b>	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS)	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya® (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad IFN beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ściśle monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych. Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo zarówno w porównaniu do interferonu beta-1a jak również w porównaniu do braku leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT).</p> <p>Warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych jest m.in. obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do prognozy efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2012	<b>Pozytywna</b>	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (SOT RRMS)	<p>Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne</p> <p>Gilenya® (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I linii.</p> <p>Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne tak że nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.</p>



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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
FIN/NAT	Opinia Rady Przejrzystości 2013	Pozytywna	Chorzy RRMS po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w ChPL, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p>Leczenie RRMS według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
OKR	Rekomendacja Prezesa 2018	<b>Pozytywna warunkowa</b>	RRMS (II linia leczenia)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Ocrevus® (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w postaci RRMS, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie;</li> <li>• pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku nie był wyższy niż koszt dotychczas refundowanej ze środków publicznych technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a także uwzględnienie mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.</li> </ul> <p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka w taki sposób, aby koszt stosowania leku nie był wyższy niż koszt dotychczas refundowanej ze środków publicznych technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a także uwzględnienie mechanizmu opartego o skuteczność leczenia.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
KLA	Rekomendacja Prezesa 2018	<b>Pozytywna warunkowa</b>	Po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub RES RRMS	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Mavenclad®, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl.; Mavenclad®, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl.; Mavenclad®, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych chorych z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>) o dużej aktywności (HDA, ang. <i>high disease activity</i>) przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z obecnie stosowanymi aktywnymi komparatorami oraz porównania bezpośredniego z placebo (PBO).</p> <p>Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia jednoznaczne wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem wszystkich komparatorów jest utrudnione. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród chorych.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania wyższej efektywności kosztowej ocenianego preparatu.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
ALEM	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna warunkowa	RRMS (II linia leczenia)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Lemtrada® (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN 5909991000156, który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, pod warunkiem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach istniejącej grupy limitowej „1160.0, Alemtuzumab” i wydawanie go bezpłatnie;</li> <li>• pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i obniżenia ceny leku.</li> </ul> <p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i obniżenie ceny leku.</p> <p>Ponadto, zgodnie z uwagami Rady Przejrzystości, warto rozważyć podjęcie działań mających na celu scalenie wszystkich aktualnie obowiązujących programów leczenia stwardnienia rozsianego.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2015	<b>Negatywna</b>	RRMS (I linia leczenia)	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada® (alemtuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego alemtuzumabem” we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.</p> <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 (&gt;1 zmiana GD (+) lub &gt;2 nowe zmiany w sekwencji T2 i co najmniej 2 nowe ogniska GD (+) w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją).</p>
Siponimo dum	Rekomendacja Prezesa 2020	<b>Pozytywna warunkowa</b>	SPMS	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem. Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy stanowi kwestia braku bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem. Jednak ze względu na brak swobodnego leczenia, przyjęte podejście uznano za uzasadnione. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne.</p> <p>Reasumując, mając na uwadze brak aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu oraz wyniki w zakresie skuteczności klinicznej, finansowanie ww. technologii lekowej jest zasadne. Jednak ze względu na ograniczenia analizy klinicznej (brak porównania z aktywnym komparatorem), a także wyniki analizy ekonomicznej.</p>

## 11. Spis tabel

1. Kryteria McDonalda 2017 dotyczące rozpoznania MS .....	21
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	39
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce (cd) .....	44
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Zeposia® .....	60
Tabela 5 Charakterystyka komparatorów .....	76
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	84
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	89
Tabela 8. Wykaz rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	89
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	94

## 12. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Baecher-Allan 2018	Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L., <i>Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy</i> , Neuron, 97, 2018
Bartosik-Psujek 2012	Bartosik-Psujek H., <i>Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 8 (2): 76–83, 2012
Bermel 2013	Bermel R., You X., i in., Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta, <i>Annals of Neurology</i> , 73(1): p. 95-103, 2013
Boeschoten 2017	Boeschoten R.E., Braamse A.M.J., Beekman A.T.F., i in., <i>Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis</i> , <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 372, 331–341, 2017
Brownlee 2016	Brownlee W.J., Hardy T.A., Fazekas F., Miller D.H., <i>Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges</i> , <i>Lancet</i> , 389: 1336–46, 2017
Carnero Contentti 2019	Carnero Contentti E., Pettinicchia J.P., López P.A., i in., <i>Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients</i> , <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> , 33, 88–93, 2019
ChPL Aubagio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.09.2020 r.)
ChPL Avonex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.09.2020 r.)
ChPL Lemtrada®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada®, <a href="https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Lemtrada/Lemtrada_PIL_10_2018.pdf">https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Lemtrada/Lemtrada_PIL_10_2018.pdf</a> , (data dostępu: 18.09.2020 r.)
ChPL Tecfidera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 18.09.2020 r.)
ChPL Tysabri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf</a> , (data dostępu: 18.09.2020 r.)
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.10.2020 r.)
Cohen 2019a	Cohen J.A., Comi G., Arnold D.L., i in., <i>Efficacy and safety of ozanimod in multiple sclerosis: Dose-blinded extension of a randomized phase II study</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , Vol. 25(9) 1255–1262, 2019
Cohen 2019b	Cohen J.A., Comi G., Selmaj K.W., i in., <i>Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial</i> , Elsevier, 2019
Comi 2019	Comi G., Kappos L., Selmaj K.W., i in., <i>Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> , 18: 1009–20, 2019
Comi 2016	Comi G., Radaelli M., Sørensen P.S., <i>Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis</i> , <i>The Lancet</i> , 389, 10076, 1347-1356, 2017



Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cortés-Martínez 2019	Cortés-Martínez A., Matias-Guiu J.A., Pytel V., i in., <i>What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis?</i> , Acta Neurol Scand., 139:559–562, 2019
Dendrou 2015	Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A., Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol, 15(9): p. 545-58, 2015
De Stefano 2014	De Stefano N., Airas L., Grigoriadis N., i in., <i>Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis</i> , CNS Drugs, 28(2): p. 147-56, 2014
Dobson 2018	Dobson R., Giovannoni G., <i>Multiple sclerosis – a review</i> , European Journal of Neurology, 26: 27–40, 2019
Dymecka 2017	Dymecka J., Bidzan M., Rautszko R., <i>Skala Nieprawności Neurologicznej Szpitala Guy jako istotne narzędzie do oceny objawów występujących u osób z SM, Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania, I, 22, 2017</i>
Edwards 2018	Edwards N.C., Munsell M., Menzin J., Phillips A.L., <i>Comorbidity in US patients with multiple sclerosis</i> , Patient Related Outcome Measures, 9, 97–102, 2018
EMA 2015	European Medicine Agency, <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis</i> , EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2, 2015
García-Domínguez 2019	García-Domínguez J.M., Martínez-Ginés M.L., Carmona O., i in., <i>Measuring burden in caregivers of people with multiple sclerosis: psychometric properties of the CSI questionnaire</i> , Patient Preference and Adherence, 13, 101–106, 2019
Gierblińska 2019	Gierblińska K., Janiszewski R., Kobosz T., <i>Stwardnienie roziane, Jak szybko rozpocząć leczenie</i> , 2019, <a href="http://sm24.pl/upload/2019/11/2019-11-18-broszura-sm-kolejki.pdf">http://sm24.pl/upload/2019/11/2019-11-18-broszura-sm-kolejki.pdf</a> , (data dostępu: 11.12.2020 r.)
Giovannoni 2016	Giovannoni G., Butzkueven H., Dhib-Jalbut S., i in., <i>Brain health: time matters in multiple sclerosis</i> , Mult Scler Relat Disord, 9 Suppl 1: p. S5-S48, 2016
Grand'Maison 2018	Grand'Maison F., Yeung M., i in., <i>Sequencing of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: perspectives and approaches</i> , Neural Regen Res, 13(11): p. 1871-1874, 2018
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 18.09.2020)
Huang 2017	Huang W.-J., Chen W.-W., Zhang X., <i>Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (Review)</i> , EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE, 13: 3163-3166, 2017
Kamińska 2017	Kamińska J., Koper O.M., Piechal K., Kemon H., <i>Stwardnienie roziane – etiopatogeneza i możliwości diagnostyczne</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 71: 551-563, 2017
Kasprzycka 2019	Kasprzycka W., Nieśpiałowska M., Jakubowska-Solarska B., <i>Parametry morfologii krwi w przebiegu stwardnienia rozianego</i> , Journal of Transfusion Medicine, 12, 3, 109–116, 2019
Kępczyńska 2019	Kępczyńska K., <i>Aktualne kryteria diagnostyczne SM</i> , Katedra i Klinika Neurologii WUM, <a href="http://www.sminaczej.pl/pdf/3.1.prezentacja_konfer.13.04.19_kk.pdf">http://www.sminaczej.pl/pdf/3.1.prezentacja_konfer.13.04.19_kk.pdf</a> , (data dostępu: 11.12.2020 r.)
Killestein 2011	Killestein J., Polman C., <i>Determinants of interferon β efficacy in patients with multiple sclerosis</i> , Nature Reviews Neurology, 7(4): p. 221-28, 2011
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 18.09.2020)
Lassmann 2020	Lassmann H., <i>Multiple Sclerosis Pathology</i> , Cold Spring Harb Perspect Med, 2018
Lo Sasso 2019	Lo Sasso B., Agnello L., Bivona G., i in., <i>Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update</i> , Medicina, 55, 245, 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Losy 2016	Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A., i in., <i>Leczenie stwardnienia rozlanego</i> <i>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 12 (2): 80–95, 2016
Mäurer 2010	Mäurer M., Dachsel R., i in., Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS, <i>Eur J Neurol</i> , 18(8): p. 1936-45, 2010
McNicholas 2018	McNicholas N., Lockhart A., Siew M Yap S.M., i in., <i>New versus old: Implications of evolving diagnostic criteria for relapsing–remitting multiple sclerosis</i> , <i>Multiple Sclerosis Journal</i> , 1–4, 2018
Mehr 2015	Mehr S.R., Zimmerman M.P., <i>Reviewing the Unmet Needs of Patients with Multiple Sclerosis</i> , <i>Am Health Drug Benefits</i> , 8(6):426-431, 2015
Meyer-Moock 2014	Meyer-Moock S., Feng Y.-S., Maeurer M., i in., <i>Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis</i> , <i>BMC Neurology</i> , 14:58, 2014
Miller 2012	Miller A.E., Rhoades R.W., Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs. <i>Curr Opin Neurol</i> , 25 Suppl: p. S4-10, 2012
Moccia 2017	Moccia M., R. Palladino R., Lanzillo R., i in., <i>Predictors of the 10-year direct costs for treating multiple sclerosis</i> , <i>Acta Neurol Scand.</i> , 135:522–528, 2017
MSIF 2020	MS International Federation, <i>Atlas of MS 3rd edition, PART 1: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings, 2020</i>
MSOTO 2020	MS One to One, <i>Monitorowanie objawów fizycznych SM</i> , <a href="https://www.msonetoone.pl/fakty-o-sm/biezace-monitorowanie-stwardnienia-rozsianego/monitorowanie-objawow-fizycznych-sm">https://www.msonetoone.pl/fakty-o-sm/biezace-monitorowanie-stwardnienia-rozsianego/monitorowanie-objawow-fizycznych-sm</a> , (data dostępu: 11.12.2020 r.)
National M.S. Society 2018	National Multiple Sclerosis Society, <i>What Causes MS?</i> , 2018
Obwieszczenie MZ 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2021 r.
Pierzchała 2009	Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozlanego, <i>Wiadomości lekarskie</i> , 2009, LXII,1; 37-41
Ponzio 2020	Ponzio M., Tacchino A., Vaccaro C., i in., <i>Unmet needs influence health-related quality of life in people with multiple sclerosis</i> , <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> , 38, 101877, 2020
PTSR 2020	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <a href="https://www.ptsr.org.pl/pl/">https://www.ptsr.org.pl/pl/</a> , (data dostępu: 18.09.2020 r.)
Rieckmann 2018	Rieckmann P., Centonze D., Elovaara I., <i>Unmet needs, burden of treatment, and patient engagement in multiple sclerosis: A combined perspective from the MS in the 21st Century Steering Group</i> , <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> , 19, 153–160, 2018
Rivera 2018	Rivera V.M., <i>Multiple Sclerosis: A Global Concern with Multiple Challenges in an Era of Advanced Therapeutic Complex Molecules and Biological Medicines</i> , <i>Biomedicines</i> , 6, 112, 2018
Rosiak 2017	Rosiak K., Zagożdżon P., <i>Jakość życia oraz wsparcie społeczne u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym</i> , <i>Psychiatr. Pol.</i> , 51(5): 923–935, 2017
Rozporządzenie MZ 2012	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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Róg 2016	T. Róg, <i>Stwardnienie rozlane</i> , <a href="https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151119,stwardnienie-rozlane">https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151119,stwardnienie-rozlane</a> (data dostępu: 07.09.2020 r.)
Sá 2014	Sá M., de Sá J., Sousa L., <i>Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Patterns of Response to Disease-Modifying Therapies and Associated Factors: A National Survey</i> , <i>Neurology and Therapy</i> , 3(2): p. 89-99, 2014
Sastre-Garriga 2020	Sastre-Garriga J., Pareto D., Battaglini M., i in., <i>MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice</i> , <i>Nature</i> , 16, 2020
Senders 2014	Angela Senders A., Sando K., Wahbeh H., i in., <i>Managing psychological stress in the multiple sclerosis medical visit: Patient perspectives and unmet needs</i> , <i>Journal of Health Psychology</i> , 1–12, 2014
Sicras-Mainar 2017	Sicras-Mainar A., Ruíz-Beato E., Navarro-Artieda R., Maurino J., <i>Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain</i> , Sicras-Mainar et al. <i>BMC Health Services Research</i> , 17:854, 2017
Stępień 2016	Stępień A., <i>Strategia postępowania terapeutycznego. Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia</i> , Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, 2016, <a href="http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-adam-stepien.pdf">http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-adam-stepien.pdf</a> , (data dostępu: 11.12.2020 r.)
Subei 2015	Subei A., Ontaneda D., <i>Risk Mitigation Strategies for Adverse Reactions Associated with the Disease-Modifying Drugs in Multiple Sclerosis</i> , <i>CNS Drugs</i> , 29(9): p. 759-71, 2015
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, <i>Podręcznik Chorób Wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Thompson 2017	Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., i in., <i>Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria</i> , <i>Lancet Neurol</i> , 17: 162–73, 2017
Ustawa 2011	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
Walczak 2008	Walczak A., <i>Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne</i> , <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 4, suppl. A, 2008
WebMD MS and Depression 2019	WebMD, <i>Multiple Sclerosis and Depression</i> , 2019
Wilski 2019	Wilski M., Kocur P., Gómy M., i in., <i>Perception of Multiple Sclerosis Impact and Treatment Efficacy Beliefs: Mediating Effect of Patient's Illness and Self-Appraisals</i> , <i>J Pain Symptom Manage</i> , 2019
Wingerchuk 2016	Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G., <i>Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis</i> , <i>BMJ</i> , 2016: 354:i3518
Ziemssen 2015	Ziemssen T., De Stefano N., i in., <i>Optimizing therapy early in multiple sclerosis: An evidence-based view</i> , <i>Mult Sclero And Related Disorders</i> , 4(5): p. 460-69, 2015
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
AAN 2018	American Academy of Neurology (AAN), <i>Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis</i> , <i>Neurology</i> , 2018
ABN 2015	Scolding N., Barnes D., Cader S., i in., <i>Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis</i> , <i>Pract Neurol</i> , 15:273–279, 2015
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> , 2013

Odwołanie	Opis bibliograficzny
CMSWG 2013	Freedman M.S., Selchen D., Arnold D.L., i in., <i>Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations</i> , Can J Neurol Sci., 40: 307-323, 2013
ECTRIMS/EAN 2018	Montalban X., Gold R., Thompson A.J., i in., <i>ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis</i> , Multiple Sclerosis Journal, 1–25, 2018
NHS 2017/2019	National Health Service, <i>Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies</i> , 2017 (aktualizacja: 2019 r.)
NICE2014/2019	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <i>Multiple sclerosis in adults: management</i> , 2014 (aktualizacja 2019 r.)
NICE 2018	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <i>Disease-modifying therapies for multiple sclerosis</i> , 2018
OP Program lekowy B.29 i B.46	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 listopada 2019 w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych: B.29. Leczenie stwardnienia rozianego (ICD-10 G35), B.46. Leczenie stwardnienia rozianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozianego (ICD-10 G35), 2019
ORP fingolimod 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 220/2012 Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 08 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu</i> , 2013
OPR FIN i NAT 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 187/2013 Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych 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 rozianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozianego (ICD-10 G 35)”</i> , 2013
ORP Program lekowy B.29	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 151/2017 Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 12 czerwca 2017 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozianego (ICD-10 G 35)”</i> , 2017
PTN 2019	Zakrzewska-Pniewska B., Adamczyk-Sowa M., Broła W., i in., <i>Leczenie i postępowanie objawowe w stwardnieniu rozianym, Rekomendacje Sekcji SM i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 15 (4), 191–217, 2019
PTN 2016	Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A., <i>Leczenie stwardnienia rozianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego</i> , Polski Przegląd Neurologiczny, 12 (2): 80–95, 2016
RP alemtuzumab 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 47/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 października 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fioł. 1,2 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”</i> , 2018
RP alemtuzumab 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 47/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 czerwca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie roziane o przebiegu rzutowo-remisyjnym</i> , 2015

Odwołanie	Opis bibliograficzny
RP Betaferon 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 45/2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 sierpnia 2020 r. w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G35)”, 2020</i>
RP Betaferon_2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 84/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 października 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”, 2015</i>
RP Copaxone 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 39/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”, 2012</i>
RP Fumaderm 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 9/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 lutego 2019 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Fumaderm (fumaran dimetylu), tabletki à 120 mg, we wskazaniu: stwardnienie rozsiane, 2019</i>
RP Gilenya 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 59/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 lipca 2019 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., 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)”, 2019</i>
RP Gilenya 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 77/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 listopada 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, 2017</i>
RP Gilenya 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 78/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 2 października 2015 r. 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)”, 2015</i>
RP Gilenya 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 76/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 października 2012 r. 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, 2012</i>
RP interferon beta-1a 2014a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 116/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 maja 2014 r. 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)”, 2014</i>
RP interferon beta-1a 2014b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 167/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 lipca 2014 r. 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 terientów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, 2014</i>
RP interferon beta-1b 2014a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 172/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>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)”, 2014</i>
RP interferon beta-1b 2014b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 147/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2014 r. 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)”, 2014</i>
RP kladrybina 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 85/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10:G35)”, 2018</i>
RP Mayzent 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 77/2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2020 r. w sprawie oceny leku Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego: „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, 2020</i>
RP natalizumab 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 31/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 2 czerwca 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzenia 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)”, 2016</i>
RP natalizumab 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 1/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”, 2013</i>
RP Octan glatirameru 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 117/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutoworemisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, 2014</i>
RP okrelizumab 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 96/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 października 2018 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, 2018</i>
RP Plegridy_2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 48/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 czerwca 2015 r. 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)”, 2015</i>
RP_Aubagio 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 30/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 kwietnia 2015 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg,</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	28 tabl., w ramach uzgodnionego programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)", 2015
RP_Tecfidera 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 250/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 grudnia 2014 r. 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)”, 2014</i>