



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zmiany w opisie programu lekowego B.29
ujednoczenie kryteriów kwalifikacji dla kladrybiny w I linii
leczenia rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia
rozszianego (RRMS)

raport nr OT.422.0.85.2024

Data ukończenia: 5 lutego 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals Polska, Merck Europe B.V., Bayer AG, Roche, Novartis Ireland, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, zr pharma & GmbH, MagnaPharm Poland sp. z o.o., KRKA-POLSKA Sp. z o.o., Sanofi sp. z o.o., Gedeon Richter Plc., EGIS Pharmaceuticals PLC, Bausch Health Poland Sp. z o.o., Sandoz Polska Sp. z o.o., Adamed Pharma S.A., +pharma arzneimittel GmbH, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o., Zentiva Polska Sp. z o.o., STADA Arzneimittel AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec, Teva Pharmaceuticals Polska, Merck Europe B.V., Bayer AG, Roche, Novartis Ireland, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, zr pharma & GmbH, MagnaPharm Poland sp. z o.o., KRKA-POLSKA Sp. z o.o., Sanofi sp. z o.o., Gedeon Richter Plc., EGIS Pharmaceuticals PLC, Bausch Health Poland Sp. z o.o., Sandoz Polska Sp. z o.o., Adamed Pharma S.A., +pharma arzneimittel GmbH, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o., Zentiva Polska Sp. z o.o., STADA Arzneimittel AG

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT/ AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying drugs)
DMT	terapię modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying therapies)
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HET/HETA	wysoko efektywne terapie
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
PL	program lekowy
PTNeuro	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RES RRMS	szybko rozwijająca się, ciężka postać RRMS (ang. rapidly evolving severe RRMS)
RR	ryzyko względne
RRSM	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
SM	stwardnienie rozsiane (ang. sclerosis multiplex)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Proponowane przez MZ zmiany zapisów PL B.29.....	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Opis problemu zdrowotnego	7
3.2. Liczebność populacji	8
3.2.1. Liczba pacjentów z RRMS w I linii leczenia, w ramach PL B.29	8
3.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów	8
4. Charakterystyka dostępnych produktów leczniczych z kladrybiną w ramach programu B.29	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje kliniczne	14
7. Wskazanie dowodów naukowych	18
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
7.2. Opis badań włączonych do analizy	19
8. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów	21
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
8.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ.....	21
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	23
10. Kluczowe informacje i wnioski	24
11. Źródła.....	26
12. Załączniki.....	27
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	29
12.3. Zestawienie zmian w PL B.29	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

11.12.2024 r.
PLR2.4504.635.2024.4.JW

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

- przygotowanie materiałów analitycznych zakresie dotyczącym zasadności ujednoczenia kryteriów kwalifikacji dla kladrybiny przy stosowaniu jej w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS) w ramach programu lekowego B.29. Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) oraz wydanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- kladrybina

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 10.12.2024 r. znak PLR2.4504.635.2024.4.JW, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności ujednoczenia kryteriów kwalifikacji dla kladrybiny przy stosowaniu jej w 1. linii leczenia rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS), w ramach programu lekowego (PL) B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozlane (ICD-10 G35)”.

Zgodnie z treścią ww. pisma, przygotowane materiały analityczne AOTMiT powinny odnosić się do oceny zmian populacji pacjentów leczonych w ramach nowego programu lekowego, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych modyfikacji.

2.2. Proponowane przez MZ zmiany zapisów PL B.29

W projekcie programu lekowego B.29 zaproponowano następujące zmiany jego treści:

- w zakresie kwalifikacji do leczenia kladrybiną w ramach I linii leczenia RRMS dodano kryterium: „w przypadku rozpoznania postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją”;
- kolejne zmiany w punkcie „zmiana leków” są wynikiem zmiany kryterium kwalifikacji;
- usunięto kladrybinę z punktu o inicjacji leczenia.

Mając powyższe na uwadze **kluczowa zmiana w ww. programie lekowym dotyczy złagodzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną w pierwszej linii RRMS**. Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia przy niższej aktywności choroby, tj. np. 1 rzut kliniczny lub 1 nowe ognisko GD+ zamiast 2 rzutów.

Szczegółowe zestawienie ww. zmian z treścią obecnie funkcjonującego PL B.29 przedstawiono w załączniku 12.3 niniejszego raportu.

3. Problem zdrowotny

3.1. Opis problemu zdrowotnego

Definicja

Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się pojawianiem się rzutów stwardnienia rozсіяnego (in. nawrotów/ataków/zaostżeń), tj. nowych objawów stwardnienia lub zaostrzeniem tych już istniejących oraz okresów remisji choroby (powrotu do zdrowia). Rzut ten może trwać od kilku dni do nawet kilku miesięcy a objawy ustępują całkowicie lub są obecne w złagodzonej postaci (stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie).

Jest to najczęściej występująca postać stwardnienia rozсіяnego, gdyż dotyczy ok. 80-85% chorych.

Obraz kliniczny

Przebieg RRMS można charakteryzować jako aktywny (z rzutami/widocznymi nowymi zmianami w badaniu MRI) lub nieaktywny, pogarszający się lub nie. Aktywność choroby może zmieniać się w czasie. Jednak trzeba mieć na uwadze, że u żadnej osoby ze stwardnieniem rozсіяnym przebieg choroby nie będzie identyczny.

Najczęstsze objawy RRMS obejmują deficyty motoryczne, parestezje kończyn, zaburzenia równowagi i chodu, utratę wzroku, podwójne widzenie oraz dysfunkcje jelit i pęcherza moczowego. Pacjenci często prezentują też zaburzenia emocjonalne i poznawcze.

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godziny i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali Expanded Disability Status Scale (EDSS), gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

Epidemiologia

Stwardnienie rozсіяne (w tym jego najczęstsza postać RRMS) diagnozowana jest zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia, z przewagą kobiet i ogólnym stosunkiem 3:1 kobiet do mężczyzn. Ostatnie doniesienia epidemiologiczne wskazują jednak na wzrost częstości występowania ww. choroby po 50. roku życia, przy czym szczyt zachorowań odnotowuje się w wieku 60 lat.

Liczba nowych przypadków diagnozowanych corocznie w Europie wykazuje dysproporcje regionalne. Wyższe wskaźniki częstości występowania odnotowano w Europie Północnej, w tym w Szkocji (376/100 tys. osób) i Skandynawii (315/100 tys. osób w Danii), w porównaniu z Europą Południową i Wschodnią (np. 43,6/100 tys. osób w Grecji). Częstość występowania jest wyższa w przypadku RRMS w porównaniu do pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (PPMS).

Zgodnie z danymi zgromadzonymi w bazie świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z lat 2009-2023, pod koniec 2023 roku w Polsce na stwardnienie rozсіяne chorowało 58 878 osób, tj. 15,6 na 10 tys. mieszkańców. Najwyższą chorobowość stwardnienia rozсіяnego obserwuje się w grupie wiekowej 50-59 lat (26,8 chorych na 10 tys. osób). Chorobowość stwardnienia rozсіяnego wzrosła pomiędzy 2012 a 2023 z 8,9 do 15,6 chorych na 10 tys. osób. Ponad dwukrotnie wyższą chorobowość odnotowywano u kobiet niż u mężczyzn (21,5 vs 9,4 chorych na 10 tys.).

Leczenie

Leczenie stwardnienia rozсіяnego obejmuje:

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

Źródła: Portaccio 2024; AWA Mavenclad OT.4231.39.2021

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Liczba pacjentów z RRMS w I linii leczenia, w ramach PL B.29

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów stosujących leki dostępne w I linii leczenia postaci rzutowo - remisyjnej (RRMS) w ramach programu lekowego B.29 w całym programie w latach 2022-2023 oraz pacjentów w I linii leczenia, tj. pacjentów którzy nie stosowali wcześniej innych leków w ramach PL w 2023 roku.

Tabela 1. Liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie w ramach programu B.29

Substancja	2022	2023	2023 I linia leczenia
kladrybina	328	343	70
interferon beta-1a	2087	1786	117
interferon beta-1b	2218	1928	
peginterferon beta-1a	432	416	16
octan glatirameru	2031	1843	84
teryflunomid	2238	2180	97
fumaran dimetylu	9370	9243	700
ozanimod	46	898	475
ponesimod	1	300	143
ofatumumab	159	3237	963
okrelizumab	1682	2001	793



3.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do 14 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano trzy opinie (dwóch KW w dz. neurologii – prof. Konrada Rejdaka i prof. Mileny Świtońskiej) odnoszące się do szacowanych liczebności populacji z RRSM leczonych dostępnymi metodami leczenia w ramach PL B.29 w 1. linii leczenia oraz odsetka osób, u których oceniana technologia (kladrybina) byłaby stosowana po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspersi podkreślają, że dotychczas kladrybiną w zawężonym wskazaniu było leczonych ok. 300-370 pacjentów, podczas gdy pacjenci leczeni innymi lekami niż kladrybina, z rozpoznaniem RRMS z min. 1 rzutem klinicznym albo co najmniej 1 nowym ogniskiem GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia w ramach obecnego PL stanowili ok. 20-25 tys. osób (tj. od 1,8 tys. do blisko 4 tys. przypadków rocznie).

Tabela 2. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie liczebności wnioskowanej populacji w Polsce

Ekspert	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci aktualnie kwalifikowani do leczenia kladrybiną, tj. z rozpoznaniem postaci RRMS z min. 2 rzutami klinicznymi niezależnie od zmian MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia w PL				
prof. Konrad Rejdak KW w dz. neurologii	350-370 pacjentów	170 pacjentów	-	Dane NFZ
prof. Milena Świtońska KW w dz. neurologii	Ok. 300 pacjentów	3963 pacjentów	-	Dane szacunkowe własne

Ekspert	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Ok. 343 pacjentów w 2023 r.	-	-	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ
Pacjenci aktualnie kwalifikowani do PL B.29, leczeni innymi lekami niż kladrybina, z rozpoznaniem RRMS z min. 1 rzutem klinicznym albo co najmniej 1 nowym ogniskiem GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia w PL				
prof. Konrad Rejda KW w dz. neurologii	Ok. 25 000 pacjentów (leczonych obecnie w Polsce)	1800-2000 pacjentów	Ok. 25-30 nowych pacjentów	Dane NFZ
prof. Milena Świtońska KW w dz. neurologii	Ok. 20 000 pacjentów	3963 pacjentów	-	Dane szacunkowe własne
	Ok. 23 832 pacjentów	-	Szczegółowe zestawienie – patrz tabela z podsumowaniem opinii w rozdz. 5 niniejszego raportu.	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ

KW, Konsultant Wojewódzki/a; PL, program lekowy; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

4. Charakterystyka dostępnych produktów leczniczych z kladrybiną w ramach programu B.29

Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Mavenclad

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Mavenclad, tabl., 10 mg
Kod ATC	L04AA40 Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne
Substancja czynna	kladrybina
Wskazanie rejestracyjne	Mavenclad jest wskazany 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).
Dawkowanie	Zalecana dawka całkowita 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. Jeśli niezbędne ze względów medycznych (np. aby umożliwić odnowę limfocytów) można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	<p>Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozynową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksycytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotyduazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B.</p> <p>Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotyduowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek.</p> <p>Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę o grywiają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.</p>

Źródło: ChPL Mavenclad

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 14 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac otrzymano trzy odpowiedzi od prof. Konrada Rejdaka (KW w dz. neurologii), prof. Mileny Świtońskiej (KW w dz. neurologii) [REDACTED]

Prof. Rejdak podkreśla, że proponowana zmiana kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną nie wpłynie istotnie na odsetek pacjentów leczonych innymi lekami w 1. linii a niewielki spadek (o ok. 1%) na rzecz stosowania kladrybiny (u ok. 25-30 nowych pacjentów) szacuje w przypadku osób leczonych dotychczas interferonem β -1a oraz octanem glatirameru. Ze złagodzenia kryteriów dla kladrybiny będą mogły szczególnie skorzystać kobiety planujące ciążę, osoby aktywne i pacjenci mający problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich lub chorobami współistniejącymi.


Podobnie prof. Świtońska wskazuje, że proponowane złagodzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną może spowodować niewielki spadek (o 0,5-1,5%) wśród stosowanych już w przedmiotowym wskazaniu technologii lekowych. Szacuje jednak, że ww. zmiany mogą wystąpić w przypadku osób leczonych octanem glatirameru, peginterferonem β -1a oraz interferonem β -1b. Grupą, która może bardziej skorzystać z proponowanej zmiany w treści PL, w opinii ekspert, są przede wszystkim młode pacjentki w wieku prokreacyjnym.

Zarówno prof. Rejdak, jak i prof. Świtońska wskazują, że pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi i przeciwwskazaniami do leczenia kladrybiną nie będą mogli skorzystać z ocenianej zmiany w PL.

Z kolei, [REDACTED] potwierdza, że w wyniku zmian wprowadzonych przez MZ w treści programu lekowego B.29 nastąpi złagodzenie dotychczasowych kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną w 1. linii RRMS. Zmiana ta może istotnie wpłynąć na udziały pacjentów w terapiach iniekcyjnych (interferony, octan glatirameru) oraz w przypadku terapii teryflunomidem i fumaranem dimetylu. Natomiast w przypadku wysoce skutecznych terapii ozanimodem, ponesimodem, ofatumumabem czy okrelizumabem, zmiana może być niewielka lub jej brak.

Tabela 4. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w przedmiotowym zakresie

Ekspert	Opinia					
<p>prof. Konrad Rejdak KW w dz. neurologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ekspert stwierdza, że proponowana zmiana kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną, tj. ich ujednoczenie w stosunku do innych metod leczenia w PL w I linii leczenia RRSM, spowoduje niewielki wzrost o około 25-30 nowych pacjentów leczonych kladrybiną. Poniżej przedstawiono technologie opcjonalne w 1. linii PL B.29 i odsetki pacjentów je stosujących oraz szacunki w przypadku w przypadku ujednoczenia kryteriów dla kladrybiny: 					
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących [%]		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	
	kladrybina	0	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	interferon β -1a	5	4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	octan glatirameru	9	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	fumaran dimetylu	37	37	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	peginterferon β -1a	4	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	teryflunomid	9	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	ozanimod	4	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	ponesimod	2	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	ofatumumab	15	15	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	interferon β -1b	8	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
okrelizumab	7	7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
<p>Niewielki spadek (o 1%) w opinii eksperta na rzecz stosowania kladrybiny można będzie odnotować w przypadku pacjentów leczonych dotychczas interferonem β-1a oraz octanem glatirameru. Wśród najtańszych technologii ekspert wskazuje ww. interferon, natomiast za najskuteczniejszą wskazuje okrelizumab oraz ofatumumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ekspert podkreśla również, że podgrupą, która może bardziej skorzystać z proponowanej zmiany PL są młode kobiety planujące macierzyństwo (ale wymagające krótkotrwałej terapii stabilizującej chorobę), osoby aktywne zawodowo i życiowo (z uwagi na schemat dawkowania; np. studenci, dużo podróżujący, sportowcy), pacjenci niewspółpracujący (tj. nietrzymający się zaleceń leczenia, gdy wymagane częste podawanie leku), pacjenci ze współchorobowością (przyjmujący inne leki, bo nie ma interakcji), pacjenci, u których inne leki powodują działania niepożądane (bo są aktualnie tylko 2 mechanizmy działania dostępne w I linii wśród leków wysoko skutecznych). 						

Ekspert	Opinia																																																														
	<ul style="list-style-type: none"> Z terapii kladrybiną nie skorzystają w opinii eksperta osoby z limfopenią z przyczyn hematologicznych oraz z przeciwwskazaniami do ocenianej terapii. 																																																														
<p>prof. Milena Świtońska KW w dz. neurologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ekspert podkreśla, że podgrupą, która może bardziej skorzystać z proponowanej zmiany PL są przede wszystkim młode kobiety w wieku prokreacyjnym. Kladrybina w tabletkach jest wysoko aktywną terapią rekonstytucyjną. Zgodnie z opinią eksperta, terapia rekonstytucyjna nie ma ryzyka ciężkiego nawrotu aktywności choroby (ang. rebound) po zastosowaniu drugiego kursu leczenia. Dlatego też młode kobiety już po półtora roku terapii mogą planować ciążę. Kladrybina w tabletkach należy do 3 najskuteczniejszych leków zmniejszających częstość rzutów w SM (obok natalizumabu i alemtuzumabu) a jej skuteczność porównywalna jest z przeciwciałami monoklonalnymi. Ekspert zaznacza też, że pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi nie skorzystają z ocenianej terapii kladrybiną. Poniżej przedstawiono technologie opcjonalne w 1. linii PL B.29 i wskazane przez eksperta odsetki pacjentów je stosujących oraz szacunki w przypadku w przypadku ujednocnienia kryteriów dla kladrybiny: <table border="1" data-bbox="411 640 1449 1014"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących [%]</th> <th rowspan="2">Technologia najtańsza</th> <th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th> </tr> <tr> <th>aktualnie</th> <th>w przypadku ujednocnienia kryteriów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kladrybina</td> <td>0</td> <td>3</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>interferon β-1a</td> <td>7</td> <td>7</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>octan glatirameru</td> <td>7</td> <td>6</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>fumaran dimetylu</td> <td>38</td> <td>38</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>peginterferon β-1a</td> <td>2</td> <td>1,5</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>teryflunomid</td> <td>9</td> <td>9</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>ozanimod</td> <td>4</td> <td>4</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>ponesimod</td> <td>2</td> <td>2</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>ofatumumab</td> <td>13</td> <td>13</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>interferon β-1b</td> <td>8</td> <td>6,5</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>okrelizumab</td> <td>8</td> <td>8</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących [%]		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	aktualnie	w przypadku ujednocnienia kryteriów	kladrybina	0	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	interferon β-1a	7	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	octan glatirameru	7	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	fumaran dimetylu	38	38	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	peginterferon β-1a	2	1,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	teryflunomid	9	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ozanimod	4	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ponesimod	2	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ofatumumab	13	13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	interferon β-1b	8	6,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	okrelizumab	8	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących [%]		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza																																																											
	aktualnie	w przypadku ujednocnienia kryteriów																																																													
kladrybina	0	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
interferon β-1a	7	7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
octan glatirameru	7	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
fumaran dimetylu	38	38	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
peginterferon β-1a	2	1,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
teryflunomid	9	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
ozanimod	4	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
ponesimod	2	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
ofatumumab	13	13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
interferon β-1b	8	6,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
okrelizumab	8	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
	<ul style="list-style-type: none"> Ekspert zaznacza, że kluczowa zmiana w programie B.29 dotyczy złagodzenie kryteriów kwalifikacji do kladrybiny w pierwszej linii RRMS a pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia przy niższej aktywności choroby. Ekspert wskazuje, że leki, które powinny być komparatorami kladrybiny to te, które po zmianach w treści PL mają identyczne kryteria kwalifikacji a mianowicie: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab oraz okrelizumab. Mają identyczne kryteria kwalifikacji i są stosowane w tej samej linii leczenia, co pozwala na najbardziej wiarygodne porównanie skuteczności, profilu bezpieczeństwa i kosztów. Według eksperta, w ww. porównaniu nie należy uwzględniać terapii natalizumabem, alemtuzumabem czy fingolimodem, tj. 2 linii leczenia. Ekspert zaznacza, że potencjalna analiza wpływu na budżet powinna uwzględniać dwie kwestie, tj. przejścia w obrębie leków 1 linii oraz redukcję pacjentów z 2 linii leczenia, którzy ze względu na skuteczniejsze leczenie nie dotrą do danej linii. Wspomniane, przewidywane przez eksperta przejścia uwzględniają trendy dot. leków, ich drogę podania, skuteczność leku etc. <ul style="list-style-type: none"> w przypadku terapii iniekcyjnych (interferony, octan glatirameru) można zakładać największe straty pacjentów z powodu ich preferencji dla terapii doustnych i słabszej skuteczności; w przypadku terapii teryflunomidem i fumaranem dimetylu można założyć utratę pacjentów na rzecz kladrybiny, ale w mniejszym stopniu niż terapię iniekcyjną, ponieważ są doustne; w przypadku ozanimodu i ponesimodu można założyć mniejszą utratę pacjentów ze względu na ich lepszy profil skuteczności (nowocześniejsze doustne terapie o wysokiej skuteczności); w przypadku biologicznych terapii – okrelizumabu i ofatumumabu, mniejsza podatność na zmiany ze względu na wysoką skuteczność, specyficzne wskazania i preferencje pacjentów. Poniżej przedstawiono szacunkowe przepływy pacjentów i zmiany udziałów rynkowych na podstawie danych NFZ: <table border="1" data-bbox="411 1800 1449 2022"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Pacjenci 2020</th> <th>Pacjenci 2023</th> <th>Pacjenci po zmianie</th> <th>Zmiana pacjentów (%)</th> <th>Udział w rynku 2023 (%)</th> <th>Udział w rynku po zmianach (%)</th> <th>Zmiana udziału w rynku (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>interferon β-1a</td> <td>2436</td> <td>1786</td> <td>1480</td> <td>-17,1</td> <td>7,1</td> <td>5,9</td> <td>-1,2</td> </tr> <tr> <td>interferon β-1b</td> <td>2689</td> <td>1928</td> <td>1580</td> <td>-18,1</td> <td>7,7</td> <td>6,3</td> <td>-1,4</td> </tr> <tr> <td>peginterferon β-1a</td> <td>387</td> <td>416</td> <td>355</td> <td>-14,7</td> <td>1,7</td> <td>1,4</td> <td>-0,3</td> </tr> <tr> <td>octan glatirameru</td> <td>2140</td> <td>1843</td> <td>1530</td> <td>-17,0</td> <td>7,3</td> <td>6,1</td> <td>-1,2</td> </tr> <tr> <td>teryflunomid</td> <td>1459</td> <td>2180</td> <td>1845</td> <td>-15,4</td> <td>8,7</td> <td>7,4</td> <td>-1,3</td> </tr> <tr> <td>fumaran dimetylu</td> <td>6899</td> <td>9243</td> <td>8500</td> <td>-8,0</td> <td>37,0</td> <td>34,0</td> <td>-3,0</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Pacjenci 2020	Pacjenci 2023	Pacjenci po zmianie	Zmiana pacjentów (%)	Udział w rynku 2023 (%)	Udział w rynku po zmianach (%)	Zmiana udziału w rynku (%)	interferon β-1a	2436	1786	1480	-17,1	7,1	5,9	-1,2	interferon β-1b	2689	1928	1580	-18,1	7,7	6,3	-1,4	peginterferon β-1a	387	416	355	-14,7	1,7	1,4	-0,3	octan glatirameru	2140	1843	1530	-17,0	7,3	6,1	-1,2	teryflunomid	1459	2180	1845	-15,4	8,7	7,4	-1,3	fumaran dimetylu	6899	9243	8500	-8,0	37,0	34,0	-3,0						
Lek	Pacjenci 2020	Pacjenci 2023	Pacjenci po zmianie	Zmiana pacjentów (%)	Udział w rynku 2023 (%)	Udział w rynku po zmianach (%)	Zmiana udziału w rynku (%)																																																								
interferon β-1a	2436	1786	1480	-17,1	7,1	5,9	-1,2																																																								
interferon β-1b	2689	1928	1580	-18,1	7,7	6,3	-1,4																																																								
peginterferon β-1a	387	416	355	-14,7	1,7	1,4	-0,3																																																								
octan glatirameru	2140	1843	1530	-17,0	7,3	6,1	-1,2																																																								
teryflunomid	1459	2180	1845	-15,4	8,7	7,4	-1,3																																																								
fumaran dimetylu	6899	9243	8500	-8,0	37,0	34,0	-3,0																																																								

Ekspert	Opinia							
	ozanimod	46	898	850	-5,4	3,6	3,4	-0,2
	ponesimod	1	300	290	-3,3	1,2	1,2	0,0
	ofatumumab	159	3237	3150	-2,7	13,0	12,6	-0,4
	okrelizumab	466	2001	1950	-2,5	8,0	7,8	-0,2
	kladrybina	28	343	900	+162,4	1,38	3,61	+2,24

KW, Konsultant Wojewódzka; PL, program lekowy; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SM, stwardnienie rozsiane

6. Rekomendacje kliniczne

W dniu 09.01.2025 r. przeprowadzono przeszukiwanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej najważniejszych towarzystw i organizacji poruszających tematykę leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS). Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTNeuro): <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- Association of British Neurologists (ABN): <https://www.theabn.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis, multiple sclerosis, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej, w tym stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTNeuro 2023) oraz pięć dokumentów zagranicznych – ECTRIMS/EAN 2018 (Europa), AAN 2018 (USA, wytyczne podtrzymane w 2024 r.), NICE 2019-2024 (UK), CNS 2022 (Chorwacja) oraz DGN 2023 (Niemcy).

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się szczegółowo do kryterium kwalifikacji leczenia kładrybiną w RRMS, tj. do wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją pacjenta do ww. terapii. Natomiast we wszystkich ww. wytycznych podkreślano, że terapia modyfikująca przebieg choroby (w tym kładrybina) powinna być rozpoczynana u chorych z aktywną postacią RRMS niezwłocznie po dokonaniu rozpoznania a daną aktywność RRMS definiuje się głównie jako występowanie rzutów klinicznych choroby (≥1) i/lub aktywność radiologiczną stwierdzaną w badaniu MRI (często ≥2 zmiany wzmacniające się po kontraście GD+). Polskie wytyczne PTNeuro 2023 sugerują, że pacjenci z RRMS o niewielkiej/umiarkowanej aktywności (1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko [Gd+], lub 1–2 nowe ogniska T2 w MRI w ostatnich 12 mies.) mogą rozpoczynać terapię: preparatami interferonu beta, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, fumaranem diroksymelu, okrelizumabem, ofatumumabem, ozanimodem lub poniesimodem z uwzględnieniem indywidualnego profilu pacjenta. Natomiast w przypadku pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności powinno się stosować leczenie o wysokiej skuteczności tj. m.in. kładrybina w tabletkach lub natalizumabem, okrelizumabem, ofatumumabem, fingolimodem, ozanimodem, poniesimodem lub alemtuzumabem z uwzględnieniem indywidualnego profilu pacjenta.

Tabela 5. Przegląd wytycznych klinicznych dot. leczenia RRMS

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
PTNeuro 2023 (Polska)	<p>Stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTNeuro dot. rozpoczynania, monitorowania, zmiany i ewentualnego zaprzestania podawania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT): <u>Rozpoczęcie leczenia SM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie w praktyce klinicznej nie są dostępne biomarkery pozwalające na pełną personalizację terapii, tj. wybór optymalnego pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leku przeznaczonego dla konkretnego pacjenta. Rozpoczynając terapię RRMS, wybiera się terapię modyfikującą przebieg choroby (DMT, ang. disease modifying therapy), kierując się przede wszystkim stopniem aktywności choroby i profilem prognostycznym jej dalszego przebiegu. • W leczeniu RRMS stosuje się dwie strategie terapeutyczne: strategię intensyfikacji leczenia w razie potrzeby (leczenie eskalacyjne) i strategię wczesnego intensywnego leczenia (ang. early HET). Podstawą koncepcji intensyfikacji (eskalacji) jest rozpoczęcie terapii lekiem o mniejszej skuteczności i w przypadku jego nieskuteczności – zamiana na inny o większej skuteczności. Koncepcja wczesnego intensywnego leczenia zakłada podanie leku o wysokiej skuteczności na wczesnym etapie choroby, co może być uzasadnione zazwyczaj dużą aktywnością kliniczną i radiologiczną w tym okresie. • DMT powinna być rozpoczynana u chorych z aktywną postacią RRMS niezwłocznie po dokonaniu rozpoznania. Aktywność RRMS definiuje się jako występowanie rzutów klinicznych choroby i/lub aktywności radiologicznej stwierdzanej w badaniu MRI. • Decyzję o rozpoczęciu DMT i wybór leku należy omówić z pacjentem w trakcie specjalnie w tym celu zaplanowanej wizyty. Pacjenta należy poinformować, że DMT nie wyleczy SM i może nie przynieść

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	<p>istotnej poprawy klinicznej oraz o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych i konieczności systematycznego monitorowania terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoczynając terapię modyfikującą przebieg RRMS, wybiera się lek, kierując się przede wszystkim stopniem aktywności choroby i profilem prognostycznym jej dalszego przebiegu. Ponadto uwzględnia się: plany prokreacyjne, choroby współistniejące i ich leczenie, profil bezpieczeństwa leku i preferencje pacjenta. Pacjenci z RRMS o niewielkiej/umiarkowanej aktywności (1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko [Gd+], lub 1–2 nowe ogniska T2 w MRI w ostatnich 12 mies.) mogą rozpoczynać terapię: preparatami interferonu beta, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, fumaranem diroksymelu, okrelizumabem, ofatumumabem, ozanimodem lub ponestimodem. W wyborze leku każdorazowo powinno się uwzględniać indywidualny profil pacjenta. Pacjenci z RRMS o wysokiej aktywności powinni rozpoczynać terapię lekami o wysokiej skuteczności, takimi jak: natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, fingolimod, ozanimod, ponestimod, kladrybina w tabletkach lub alemtuzumab. W wyborze leku każdorazowo powinno się uwzględniać indywidualny profil pacjenta. Pacjentki w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji lub karmiące piersią powinny rozpoczynać leczenie preparatami interferonu beta lub octanem glatirameru. Można rozważyć kontynuację leczenia preparatami interferonu beta lub octanem glatirameru u pacjentek w ciąży, po ocenie korzyści i ryzyka terapii. W przypadku pacjentek z RRMS o wysokiej aktywności planujących ciążę, w celu stabilizacji choroby przed zajściem w ciążę, można rozważyć zastosowanie terapii rekonstytucyjnych (kladrybina w tabl., alemtuzumab). Przed rozpoczęciem DMT o wysokiej skuteczności i działaniu immunosupresyjnym, w celu wyboru optymalnego leku, należy przeprowadzić badania w kierunku infekcji, w tym infekcji utajonych. Szczególnej uwagi wymagają: JCV, HBV, ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), Mycobacterium tuberculosis, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV). W razie potrzeby należy skorzystać z konsultacji specjalisty chorób zakaźnych. Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem należy oznaczyć indeks przeciwciał przeciwko JCV i dokonać stratyfikacji ryzyka postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Szczepienia ochronne należy przeprowadzić przed rozpoczęciem DMT o działaniu immunosupresyjnym. Dawkowanie leków oraz badania dodatkowe przed rozpoczęciem DMT i w trakcie monitorowania leczenia powinno się ustalić na podstawie aktualnej wersji ChPL właściwej dla danego leku. <p>Monitorowanie stosowania DMT w SM</p> <ul style="list-style-type: none"> W trakcie stosowania DMT należy monitorować parametry kliniczne i radiologiczne, przeprowadzając ocenę stanu neurologicznego chorego i badanie MRI nie rzadziej niż raz w roku. W przypadku braku aktywności rzutowej oraz nowych zmian radiologicznych można rozważyć wykonanie kolejnego badania MRI bez podania środka kontrastowego. W przypadku wystąpienia aktywności choroby w trakcie terapii lekiem o umiarkowanej skuteczności należy zastosować DMT o wyższej skuteczności. W przypadku wystąpienia aktywności choroby w trakcie DMT o wysokiej skuteczności należy dokonać zmiany na lek o wysokiej skuteczności o innym mechanizmie działania. W przypadku konieczności odstawienia DMT wpływającej na migrację limfocytów (natalizumab, modulatory receptora S1P), ze względu na wysokie ryzyko reaktywacji choroby, należy rozważyć możliwie szybkie rozpoczęcie terapii innym lekiem o wysokiej skuteczności. U pacjentek w ciąży leczonych natalizumabem, po ocenie ryzyka i korzyści, można rozważyć kontynuację terapii do końca 34. tygodnia ciąży. W trakcie leczenia natalizumabem zaleca się monitorowanie indeksu przeciwciał przeciw JCV w celu stratyfikacji ryzyka wystąpienia PML i rozważenie, po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego, wydłużenia odstępu między dawkami leku do 6 tygodni, by obniżyć ryzyko rozwoju PML. W przypadku wystąpienia aktywności choroby przed podaniem pełnej zalecanej dawki terapeutycznej (przed podaniem drugiego cyklu leczenia) leków rekonstytucyjnych (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab) przede wszystkim należy rozważyć planowe podanie kolejnego cyklu leczenia, zgodnie z zarejestrowanym schematem. U pacjentów poddanych terapiom rekonstytucyjnym (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab), po ocenie ryzyka i korzyści, należy rozważyć zastosowanie dodatkowych cykli leczenia w przypadku ponownego wystąpienia aktywności choroby po okresie stabilizacji wywołanej podaniem standardowej dawki leku (2 cykle). W niektórych przypadkach, na przykład w okresie ciąży czy ze względu na bezpieczeństwo chorego, należy rozważyć deeskalację leczenia — zamienić DMT o wysokiej skuteczności na DMT o umiarkowanej skuteczności. W przypadku wystąpienia w trakcie DMT działań niepożądanych należy zamienić lek na inny, kierując się między innymi jego profilem bezpieczeństwa lub, jeżeli działanie niepożądane wynika z drogi podania leku, należy, o ile to możliwe, zmienić jego drogę podania. <p>Zakończenie stosowania DMT w SM</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się kontynuację DMT u pacjentów w okresie klinicznej i radiologicznej stabilizacji choroby, u których nie występują przeciwwskazania do jej stosowania związane z bezpieczeństwem i/lub tolerancją leczenia. W przypadku zakończenia DMT należy poinformować pacjenta o wszystkich aspektach takiej sytuacji, w tym o konieczności pozostawania pod stałą opieką neurologa oraz regularnej kontroli w celu wczesnego wykrycia ewentualnej reaktywacji choroby. <p><i>Rekomendacje oparto na danych naukowych oraz na doświadczeniu klinicznym ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTNeuro i nie są one identyczne z aktualnie obowiązującym programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego (B.29). Zalecenia powstały w drodze konsensusu eksperckiego.</i></p>
NICE 2019-2024 (UK)	<p>Wytyczne dot. leczenia RRMS kładrybiną:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kładrybina jest zalecaną opcją leczenia wysoce aktywnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych, tylko u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> szybko rozwijającą się ciężką RRMS (RES RMMS) zdefiniowaną jako 2 lub więcej rzutów w poprzednim roku i dowodami aktywności choroby w wyjściowym badaniu MRI* lub RRMS, która nie zareagowała odpowiednio na leczenie terapią modyfikującą przebieg choroby, zdefiniowaną jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody aktywności choroby w badaniu MRI*. <p>* Kryteria MRI stosowane przez lekarzy do definiowania RES RRMS zmieniały się z czasem. Oprócz obecności zmian Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI, lekarze mogą teraz identyfikować pacjentów na podstawie znacznego zwiększenia obciążenia zmianami T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI.</p> <p><i>Zalecenia oparte o aktualny przegląd dowodów naukowych.</i></p>
CNS 2022 (Chorwacja)	<p>Rekomendowane kryteria kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia pacjentów z postacią rzutową stwardnienia rozsianego terapiami wysoce efektywnymi (ang. high-efficacy therapies, jak natalizumab, modulatory S1PR, alemtuzumab, okrelizumab, kładrybina czy ofatumumab):</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie zmienionych w 2017 r. kryteriów diagnostycznych McDonalda dla RRMS, oraz jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ≥9 zmian T2 lub FLAIR na początkowym obrazie MRI mózgu i rdzenia kręgowego, ≥3 zmiany T1 ze wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego na początkowym obrazie MRI mózgu i rdzenia kręgowego, EDSS po leczeniu początkowego nawrotu ≥3. <p>Rekomendowane kryteria do przejścia z terapii platformowych* na wysoce efektywne terapie (jak natalizumab, modulatory S1PR, alemtuzumab, okrelizumab, kładrybina czy ofatumumab) u pacjentów z postacią rzutową stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze stwardnieniem rozsianym leczeni terapiami platformowymi z EDSS ≤7,0 i aktywnością kliniczną i/lub w oparciu o badanie MRI zdefiniowaną jako jedna z następujących: <ul style="list-style-type: none"> ≥1 rzut choroby ≥3 nowe zmiany T2. <p>* Terapie platformowe – leczenie prowadzone w pierwszej kolejności na lekach o umiarkowanej skuteczności, tj. interferon beta, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu.</p> <p><i>Zalecenia są wynikiem serii spotkań ekspertów „Algorytm w leczeniu stwardnienia rozsianego”, które odbywały się corocznie w latach 2016–2021. W przygotowaniu wytycznych CNS aktywnie uczestniczyły dwa krajowe stowarzyszenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: MS Team Croatia i Association of Multiple Sclerosis Societies of Croatia.</i></p>
DGN 2023 (Niemcy)	<p>Zalecenia dot. podejmowania decyzji w zakresie leczenia RRMS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki immunoterapeutyczne należy podzielić na trzy kategorie w zależności od ich wpływu na zmniejszenie częstości rzutów/nawrotów (<i>silny konsensus</i>): <ul style="list-style-type: none"> kategoria skuteczności 1 (względna redukcja częstości rzutów vs placebo o 30-50%): Beta-interferony, w tym peginterferon, fumaran dimetylu/fumaran diroksymelu, glatiramerydy, teriflunomid; kategoria skuteczności 2 (względna redukcja częstości rzutów vs placebo o 50-60%): kładrybina, modulatory receptora S1P2; kategoria skuteczności 3 (zmniejszenie częstości nawrotów o >60% vs placebo lub >40% w porównaniu z substancjami z kategorii 1): alemtuzumab, przeciwciała CD20 (okrelizumab, ofatumumab, rytuksymab, ublituximab), natalizumab. Immunoterapia w przypadku RRMS powinna być ustalana na podstawie aktywności choroby (biorąc pod uwagę częstość nawrotów, ciężkość nawrotów, odpowiedź na leczenie nawrotowe, postęp choroby i wyniki MRI). Należy indywidualnie rozważyć potencjalne korzyści terapii w kontekście ryzyka (<i>silny konsensus</i>). Osobom z nieleczoną RRMS należy zaproponować immunoterapię, jeśli w okresie ostatnich dwóch lat: <ul style="list-style-type: none"> wystąpił co najmniej jeden klinicznie obiektywny rzut choroby lub wykryto aktywność choroby w badaniu MRI (<i>konsensus ekspercki</i>).

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku w kategorii skuteczności 1 powinien opierać się przede wszystkim na ocenie działań niepożądanych oraz preferencjach czy chorobach współistniejących pacjenta (<i>silny konsensus</i>). • Rozpoczęcie immunoterapii substancjami o kategorii skuteczności 2 (modulatory receptora S1P, kladrybina) lub 3 (natalizumab, przeciwciała CD20) należy zaproponować pacjentom, którzy nie byli wcześniej leczeni, jeśli istnieje prawdopodobieństwo wysoce aktywnego przebiegu choroby (konsensus ekspercki). W zależności od substancji może to być zastosowanie off-label. Oprócz kryteriów klinicznych, MRI może wskazać na prawdopodobieństwo bardzo aktywnego przebiegu choroby i wynikających z tego konsekwencji terapeutycznych. Obecnie nie ma ogólnej, opartej na dowodach definicji wysokiej aktywności choroby zapalnej, jednak badania wykazują wyraźny związek między rosnącym obciążeniem zmianami T2 (i zmianami powodującymi wzmocnienie kontrastu Gd+) a prawdopodobieństwem wysokiej aktywności choroby. Dane parametry MRI, tj. wysokie obciążenie zmianami T2, ≥ 2 zmiany wzmacniające się po kontraście (Gd+) czy zmiany podnamiotowe/rdzeniowe/korowe, stanowią zatem ważne dodatkowe kryterium przy wyborze terapii pierwszej linii. • U nieleczonych, nowo zdiagnozowanych osób z rzutową postacią stwardnienia rozsianego należy wykonać badania kliniczne i kontrolne pod kontrolą MRI po 6 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy, aby ocenić aktywność choroby. W badaniach kontrolnych MRI można pominąć podawanie środków kontrastowych zawierających gadolin (<i>konsensus ekspercki</i>). • U osób, u których w trakcie terapii substancjami o skuteczności kategorii 1 występuje aktywny przebieg zapalny, należy dokonać zmiany na substancję o skuteczności kategorii 2 lub 3, w zależności od stopnia aktywności choroby. Podobnie jak w przypadku substancji z kategorii skuteczności 1, przy wyborze leków z kategorii skuteczności 2 i 3 należy brać pod uwagę indywidualne cechy pacjenta (w tym działania niepożądane, sposób podawania, monitorowanie, czas działania, choroby współistniejące). Zmiana w obrębie substancji kategorii 1 lub na wyższą dawkę beta-interferonu powinna być rozważana wyłącznie wtedy, gdy indywidualne powody pacjenta przemawiają przeciwko zmianie na kategorię skuteczności 2/3. (<i>konsensus ekspercki</i>). • Kladrybina została przypisana do kategorii skuteczności 2 (względna redukcja częstości nawrotów w porównaniu z placebo o 50–60%): <ul style="list-style-type: none"> ○ należy stosować wyłącznie w ośrodkach, które mają doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego i podawaniu tej substancji oraz mogą zapewnić niezbędny monitoring bezpieczeństwa (<i>zdecydowany konsensus</i>); ○ w trakcie leczenia kladrybiną i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki należy zapobiegać ciąży, stosując skuteczną metodę antykoncepcji (dotyczy kobiet i mężczyzn) (<i>silny konsensus</i>). <p><i>Zalecenia oparte na konsensusie eksperckim.</i></p>
<p>ECTRIMS / EAN 2018 (Europa)</p>	<p>Stanowisko ekspertów dotyczące leczenia farmakologicznego osób ze stwardnieniem rozsianym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W aktywnej postaci RRMS definiowanej na podstawie obrazu klinicznego lub/i badania MRI (aktywne zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; nowe albo wyraźnie powiększające się zmiany w sekwencji T2 oceniane co najmniej raz w roku) zaleca się wczesne leczenie modyfikujące przebieg RRMS [siła zaleceń: silna rekomendacja]. • Rekomendowane jest zastosowanie dostępnych produktów leczniczych: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab. Przy wyborze leczenia istotne jest uwzględnienie: indywidualnych cech pacjenta oraz chorób współistniejących, ciężkości choroby, a także profilu bezpieczeństwa i dostępności leków [siła zaleceń: <i>konsensus ekspertów</i>]. <p><i>Siła zaleceń: zgodnie ze standardami GRADE</i> <i>Siła rekomendacji: silna (strong), słaba (weak) lub konsensus ekspertów (consensus statement)</i></p>
<p>AAN 2018 (potwierdzone 19.10.2024 r.) (USA)</p>	<p>Wytyczne dot. stosowania leczenia modyfikującego przebieg stwardnienia rozsianego u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą zalecić azatioprynę lub kladrybinę osobom z remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, które nie mają dostępu do zatwierdzonych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) (<i>siła zaleceń: poziom C</i>). • Lekarze powinni monitorować aktywność choroby za pomocą MRI od momentu jej wystąpienia, aby wykryć gromadzenie się nowych zmian i móc podejmować decyzje dot. leczenia osób chorych na SM za pomocą terapii modyfikującej przebieg choroby (<i>siła zaleceń: poziom B</i>). • Zaleca się rozważenie możliwości zmiany terapii z jednego DMD na inny DMD u chorych, którzy pomimo przestrzegania zaleceń (ang. adherence) oraz stosowania leczenia odpowiednio długo by uzyskać pełny efekt terapeutyczny, doświadczyli przynajmniej 1 rzutu choroby, 2 lub więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD (<i>siła zaleceń: poziom B</i>). <p><i>Siła zaleceń: A – najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka; B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko; C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</i></p>

AAN, American Academy of Neurology; CNS, Croatian Neurological Society; DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie; EAN, European Academy of Neurology; ECTRIMS, European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis

7. Wskazanie dowodów naukowych

Na etapie konsultacji MZ z podmiotem odpowiedzialnym dla leku Mavenclad ws. ujednoczenia kryteriów włączenia do programu B.29, pismem z 16.12.2024 zostały udostępnione Agencji materiały dotyczące skuteczności klinicznej dla kladrybiny, tj.

- metaanaliza sieciowa (NMA) Cochrane'a (Gonzalez-Lorenzo 2024);

- badanie CLASSICMS (Giovannoni 2023);
- badanie GLIMPSE (dane RWE z rejestru MSBase);
- metaanalizę dla NEDA-3 (Bartosik-Psujek 2021)
- metaanaliza dla poprawy EDSS (Piasecka-Stryczyńska 2022)
- badania RWE Rauma 2022, Petracca 2022, Zanetta 2023;
- publikacja z porównaniem sekwencji leczenia (Piena et al. 2022)

Jak podkreśla podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do danych dla populacji z co najmniej 1 zmianą Gd+, ale bez rzutów, nie dysponują takimi danymi z badań. W kryteriach wejścia do badania rejestracyjnego CLARITY był wymóg wystąpienia minimum 1 rzutu. W związku z tym dane z CLARITY obejmują pacjentów z co najmniej 1 rzutem i bez zmian w MRI oraz z co najmniej 1 rzutem i ze zmianami w MRI, tj. populacja 1+0 oraz 1+1.

W piśmie do Agencji podmiot odpowiedzialny dodatkowo przytacza przykłady terapii okrelizumabu, teryflunomidu oraz ozanimodu dla których kryteria włączenia do badań RCT były analogiczne do kryteriów włączenia do badania CLARITY tj. dla każdego z tych leków wymagany był co najmniej 1 rzut w poprzednim roku lub 2 rzuty w ciągu 2 lat (okrelizumab, teryflunomid) lub 1 rzut w ciągu 2 lat wraz ze zmianą Gd+ w ostatnim roku (ozanimod). Nie było możliwe włączenie leczenia jedynie na podstawie aktywności rezonansowej. Pomimo braku danych dla subpopulacji jedynie ze zmianami w MRI, leki te uzyskały refundację w 1 linii również w populacji 0+1 (tj. 0 rzutów + 1 zmiana Gd+) oraz możliwość zmiany leczenia na te leki zgodnie z zasadami ujednoczonych kryteriów programu lekowego B.29.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikacyjne przeszukiwanie w celu potwierdzenia braku danych dla populacji z co najmniej 1 zmianą Gd+, ale bez rzutów leczonych kladrybiną.

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w leczeniu pacjentów z RRMS przy uwzględnieniu kryteriów kwalifikacji takich jak odnotowane co najmniej 1 nowe ognisko GD+ bez rzutów klinicznych. Wyszukiwanie przeprowadzono 16.01.2025 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z RRMS, z co najmniej 1 nowym ogniskiem GD+ bez rzutów klinicznych	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Interwencja	kladrybina	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	dot. skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań, w przypadku braku badań RCT,	-

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	badania niższej jakości lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości	
Inne	publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	abstrakty konferencyjne, publikacje w języku innym niż język angielski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego pacjentów z RRMS co najmniej 1 zmiana Gd+, ale bez rzutów, u których stosowano kladrybinę.

W związku z brakiem dowodów naukowych dla omawianego problemu decyzyjnego poniżej przedstawiono skrótowe wyniki najnowszego przeglądu systematycznego Cochrane z metaanalizą sieciową (NMA; Gonzalez-Lorenzo 2024). Wyniki przeglądu wskazują na wysoką skuteczność kladrybiny w odniesieniu do innych dostępnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów z RRMS.

- **Przegląd systematyczny z NMA – Gonzalez-Lorenzo 2024**

Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa, poprzez metaanalizę sieciową, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a, octanu glatirameru, natalizumabu, mitoksantronu, fingolimodu, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, alemtuzumabu, pegylowanego interferonu beta-1a, daklizumabu, lachinimodu, azatiopryny, immunoglobulin, kladrybiny, cyklofosfamidu, fumaranu dirksymolu, fludarabiny, interferonu beta 1-a i beta 1-b, leflunomidu, metotreksatu, minocykliny, mykofenolanu mofetylu, ofatumumabu, ozanimodu, ponesimod, rytuksymab, siponimod i steroidy stosowane w leczeniu osób z RRMS.

Tabela 7. Charakterystyka metaanalizy sieciowej Cochrane'a (Gonzalez-Lorenzo 2024)

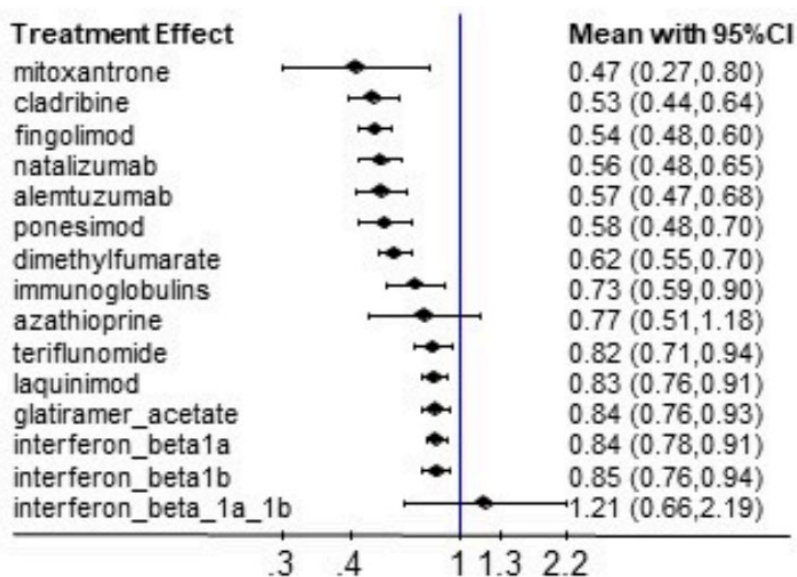
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PS Gonzalez-Lorenzo 2024 Źródło finansowania: MS International Federation	Przegląd systematyczny z NMA <u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, MEDLINE, Embase, dwa rejestry badań klinicznych <u>Data wyszukiwania:</u> 21 września 2021 Dodatkowe przeszukiwanie: 8 sierpnia 2022	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs, w których oceniano ≥ 1 dostępnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych w monoterapii w porównaniu z placebo lub innym lekiem; • osoby dorosłe z RRMS (co najmniej 80% osób w badaniu z RRMS) wg kryteriów diagnostycznych Posera (Poser 1983) lub McDonalda (McDonald 2001; Polman 2005; Polman 2011); • badania z okresem obserwacji co najmniej 12 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót/rzut choroby: odsetek pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w ciągu 12, 24 lub 36 miesięcy po randomizacji lub po zakończeniu badania; • Pogłębienie niepełnosprawności: odsetek pacjentów, którzy doświadczyli pogorszenia niepełnosprawności w ciągu 24 lub 36 miesięcy od randomizacji lub na zakończenie badania.

Metodyka:

Do przeglądu włączono 50 badań, w których wzięło udział 36 541 uczestników (68,6% kobiet i 31,4% mężczyzn). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 24 miesiące, a w 25 (50%) badaniach w ramieniu kontrolnym stosowano placebo.

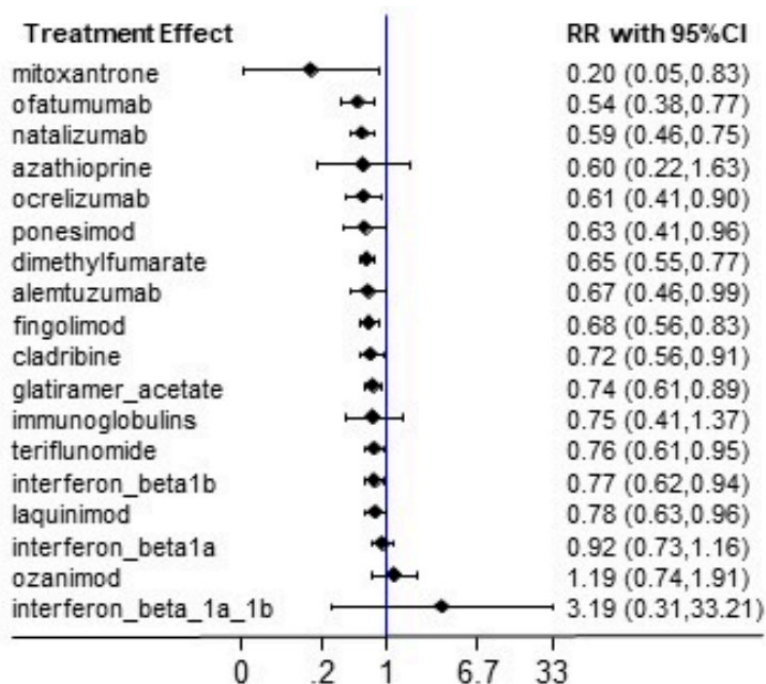
Wyniki:

Analiza skuteczności kladrybiny została przeprowadzona w zakresie oceny niepełnosprawności po 24 miesiącach, oceny nawrotu po 24 miesiącach oraz ogólnych wyników dla jakości życia. Zgodnie z wynikami kladrybina (RR = 0,53; 95%CI: 0,44; 0,64), alemtuzumab (RR = 0,57; 95%CI: 0,47; 0,68) i natalizumab (RR = 0,56; 95%CI: 0,48; 0,65) – dowody naukowe o wysokiej pewności – powodują duży spadek liczby osób z nawrotami po 24 miesiącach. Fingolimod, fumaran dimetylu i ponesimod (dowody naukowe o umiarkowanej pewności) prawdopodobnie powodują duży spadek liczby osób z nawrotami po 24 miesiącach. Octan glatirameru i interferon beta-1a (Avonex, Rebif) (dowody naukowe o umiarkowanej pewności) prawdopodobnie umiarkowanie zmniejszają liczbę osób z nawrotami po 24 miesiącach. Dane dla mitoksantronu, immunoglobulin, czy teryflunomidu wskazywały na spadek liczby pacjentów z nawrotami, jednak dowody naukowe dla tych terapii cechowały się niską jakością.



Rysunek 1. Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny nawrotu po 24 miesiącach poszczególnych terapii w porównaniu z placebo

Zgodnie z wynikami natalizumab prawdopodobnie powoduje znaczne spowolnienie postępu niepełnosprawności (RR=0,59; 95%CI: 0,46;0,75; dowody naukowe o umiarkowanej pewności) po 24 miesiącach. Dla pozostałych substancji dane kliniczne oceniono jako niskiej pewności. Leczenie kladrybiną (RR=0,72; 95%CI: 0,56; 0,91; dowody o niskiej pewności) może skutkować niewielką redukcją liczby osób, u których odnotowano pogłębienie niepełnosprawności. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 2. Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny spowolnienia postępu niepełnosprawności po 24 miesiącach poszczególnych terapii w porównaniu z placebo

Podsumowanie:

Autorzy przeglądu są przekonani, że w porównaniu z placebo, dwuletnie leczenie natalizumabem, kladrybiną lub alemtuzumabem zmniejsza liczbę nawrotów bardziej niż w przypadku innych DMT oraz umiarkowanie przekonani, że dwuletnie leczenie natalizumabem może spowolnić postęp niepełnosprawności.

8. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Oceniany lek jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.29 u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) w I linii leczenia, w II linii leczenia oraz szybko rozwijająca się, ciężką postacią choroby – RES RRMS.

Tabela 8. Opakowania leku Mavenclad (kladrybina) refundowane w ramach PL B.29 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. [zł]

Opakowanie	GTIN	CZN	CHB	Limit finansowania
1200.0 Kladrybina				
1 szt.	04054839365331	8 653,00	9 905,95	9 905,95
4 szt.	04054839365348	34 612,00	39 540,96	39 540,96
6 szt.	04054839365355	51 918,00	58 231,44	58 231,44

8.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ

Celem analizy było oszacowanie wydatków związanych ze złagodzeniem kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną w I linii RRMS. Zgodnie z projektem programu lekowego pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia przy niższej aktywności choroby, tj. 1 rzut kliniczny lub 1 nowe ognisko GD+ zamiast 2 rzutów. Zmiana wynika z ujednoczenia kryteriów kwalifikacji dla wszystkich terapii w I linii RRMS. Z uwagi na brak współpłacenia analiza wyłącznie z perspektywy NFZ.

W analizie uwzględniono koszty leków, podania (w tym hospitalizacji dla leków podawanych dożylnie), diagnostyki w PL, przyjęć ambulatoryjnych oraz przyjęć raz na 3 miesiące związanych z wykonaniem programu. Koszty wszystkich świadczeń oparto na danych NFZ za 2023 r., koszty leków natomiast na podstawie danych NFZ oraz informacji o RSS uzyskanych z MZ.

Dane o liczbie pacjentów w PL B.29 na podstawie danych NFZ za 2023 r., przy czym pod uwagę brano jedynie pacjentów w I linii leczenia, tj. pacjentów którzy nie stosowali wcześniej innych leków w ramach PL.

Udziały w scenariuszu nowym oparto na opinii [redacted]. Dodatkowy wariant na podstawie opinii dr hab. n. med. Mileny Światońskiej, prof. UMK, kujawsko-pomorskiej KW i przewodniczącej wojewódzkiego oddziału Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz prof. dr hab. n. med. Konrada Rejdaka, lubelskiego KW oraz Prezes Poprzedniej Kadencji Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Należy jednak zaznaczyć, że prof. Światońska niewielkie zmiany udziałów, tj. spadki o 1, 0,5 oraz 1,5%, odpowiednio octanu glatirameru, peginterferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b, a prof. Rejdak spadek udziałów interferonu beta-1a oraz octanu glatirameru o 1%. [redacted] przewiduje natomiast dalej idące zmiany w refundacji w PL B.29, w tym w szczególności spadek liczby leczonych pacjentów w PL z uwagi na specyficzny mechanizm działania kladrybiny. [redacted] zaznacza, że „niektórzy autorzy uważają, że wczesne leczenie terapiami wysoko skutecznymi (CD20, kladrybina) powoduje reorganizację immunologiczną i »zatrzymanie« choroby”. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym przyjęto arbitralnie, że zmiany będą o 3% odpowiednio większe lub mniejsze niż wskazane w opinii [redacted].

Tabela 10. Prognozowana roczna liczna pacjentów, udziały za opinią [REDAKTOWANE]

Scenariusz	Wariant	Aktualny	Nowy		
			BC	MIN	MAX
	Interferon beta-1A lub -1b	117	96	99	94
	Peginterferon beta-1a	16	14	14	13
	Octan glatirameru	84	70	72	68
	Teryflunomid	97	82	85	80
	Fumaran dimetylu	700	644	663	624
	Ozanimod	475	450	463	436
	Ponesimod	143	138	142	134
	Ofatumumab	963	937	965	909
	Okrelizumab	793	773	796	750
	Kladrybina	70	184	88	280
	SUMA	3458	3 387	3 387	3 387

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ, wydatki roczne [mln zł]

Scenariusz	AKTUALNY	NOWY	INKREMENTALNY	AKTUALNY	NOWY	INKREMENTALNY	AKTUALNY	NOWY	INKREMENTALNY
	BC			MIN			MAX		
Wariant									
Interferon beta-1a lub -1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ozanimod	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ponesimod	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ofatumumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Okrelizumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Kladrybina	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SUMA	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ujednoczenie kryteriów refundacyjnych w PL B.29 poprzez wprowadzenie kladrybiny do I linii leczenia będzie się wiązało [REDAKTOWANE]. Oszacowania oparto na opinii [REDAKTOWANE]. Należy zaznaczyć, że scenariusz minimalny i maksymalny opiera się na arbitralnie przyjętym zakresie zmienności.

Natomiast zgodnie z opinią prof. Mileny Świńskiej, przewodniczącej kujawsko-pomorskiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz KW, zmiany obejmą spadek liczby pacjentów leczonych octanem glatirameru, peginterferonu beta-1a oraz interferonem beta-1b, o odpowiednio 35, 17 i 52 pacjentów (łącznie 104 pacjentów). Pacjenci ci przejdą na leczenie kladrybiną, co wiązać się będzie z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości [REDAKTOWANE].

Z kolei zgodnie z opinią prof. Konrada Rejdaka, lubelskiego KW, zmiany obejmą spadek liczby pacjentów leczonych octanem interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru, po 35 pacjentów dla każdej terapii (łącznie 69 pacjentów). Pacjenci ci przejdą na leczenie kladrybiną, co wiązać się będzie z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości [REDAKTOWANE].

Oszacowania na podstawie opinii prof. Świńskiej i prof. Rejdaka są zbliżone do maksymalnego scenariusza na podstawie [REDAKTOWANE].

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do zmian w treści proponowanego programu lekowego w zakresie leczenia kladrybiną.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 10.12.2024 r. znak PLR2.4504.635.2024.4.JW, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności ujednoczenia kryteriów kwalifikacji dla kladrybiny przy stosowaniu jej w 1. linii leczenia rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS), w ramach programu lekowego (PL) B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozlane (ICD-10 G35)”. Kluczowa zmiana we wspomnianym programie lekowym dotyczy złagodzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną w 1. linii RRMS. Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia przy niższej aktywności choroby, tj. 1 rzut kliniczny lub 1 nowe ognisko GD+ zamiast 2 rzutów.

Zgodnie z treścią ww. pisma, przygotowane materiały analityczne AOTMiT powinny odnosić się do oceny zmian populacji pacjentów leczonych w ramach nowego programu lekowego, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych modyfikacji.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 14 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac otrzymano trzy odpowiedzi od prof. Konrada Rejdaka (KW w dz. neurologii), prof. Mileny Świtońskiej (KW w dz. neurologii) [REDAKTOWANE]

Prof. Rejdak podkreśla, że proponowana zmiana kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną nie wpłynie istotnie na odsetek pacjentów leczonych innymi lekami w 1. linii a niewielki spadek (o ok. 1%) na rzecz stosowania kladrybiny (u ok. 25-30 nowych pacjentów) szacuje w przypadku osób leczonych dotychczas interferonem β -1a oraz octanem glatirameru. Ze złagodzenia kryteriów dla kladrybiny będą mogły szczególnie skorzystać kobiety planujące ciążę, osoby aktywne i pacjenci mający problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich lub chorobami współistniejącymi.

Podobnie prof. Świtońska wskazuje, że proponowane złagodzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną może spowodować niewielki spadek (o 0,5-1,5%) wśród stosowanych już w przedmiotowym wskazaniu technologii lekowych. Szacuje jednak, że ww. zmiany mogą wystąpić w przypadku osób leczonych octanem glatirameru, peginterferonem β -1a oraz interferonem β -1b. Grupą, która może bardziej skorzystać z proponowanej zmiany w treści PL, w opinii ekspert, są przede wszystkim młode pacjentki w wieku prokreacyjnym.

Zarówno prof. Rejdak, jak i prof. Świtońska wskazują, że pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi i przeciwwskazaniami do leczenia kladrybiną nie będą mogli skorzystać z ocenianej zmiany w PL.

Z kolei, [REDAKTOWANE] potwierdza, że w wyniku zmian wprowadzonych przez MZ w treści programu lekowego B.29 nastąpi złagodzenie dotychczasowych kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną w 1. linii RRMS. Zmiana ta może istotnie wpłynąć na udziały pacjentów w terapiach iniekcyjnych (interferony, octan glatirameru) oraz w przypadku terapii teryflunomidem i fumanem dimetylu. Natomiast w przypadku wysoce skutecznych terapii ozanimodem, ponesimodem, ofatumumabem czy okrelizumabem, zmiana może być niewielka lub jej brak.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej, w tym stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozlanego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTNeuro 2023) oraz pięć dokumentów zagranicznych – ECTRIMS/EAN 2018 (Europa), AAN 2018 (USA, wytyczne podtrzymane w 2024 r.), NICE 2019-2024 (UK), CNS 2022 (Chorwacja) oraz DGN 2023 (Niemcy).

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się szczegółowo do kryterium kwalifikacji leczenia kladrybiną w RRMS, tj. do wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją pacjenta do ww. terapii. Natomiast we wszystkich ww. wytycznych podkreślano, że terapia modyfikująca przebieg choroby (w tym kladrybina) powinna być rozpoczynana u chorych z aktywną postacią RRMS niezwłocznie po dokonaniu rozpoznania a daną aktywność RRMS definiuje się głównie jako występowanie rzutów klinicznych choroby (≥ 1) i/lub aktywność radiologiczną stwierdzaną w badaniu MRI (często ≥ 2 zmiany wzmacniające się po kontraście GD+).

Polskie wytyczne PTNeuro 2023 sugerują, że pacjenci z RRMS o niewielkiej/umiarkowanej aktywności (1 rzut kliniczny lub 1 aktywne ognisko [Gd+], lub 1–2 nowe ogniska T2 w MRI w ostatnich 12 mies.) mogą rozpocząć

terapię: preparatami interferonu beta, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu, fumaranem diroksymelu, okrelizumabem, ofatumumabem, ozanimodem lub ponesimodem z uwzględnieniem indywidualnego profilu pacjenta. Natomiast w przypadku pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności powinno się stosować leczenie o wysokiej skuteczności tj. m.in. kladrybiną w tabletkach lub natalizumabem, okrelizumabem, ofatumumabem, fingolimodem, ozanimodem, ponesimodem lub alemtuzumabem z uwzględnieniem indywidualnego profilu pacjenta.

Dodatkowe dowody naukowe w kierunku oceny zmian kryteriów kwalifikacji do PL B.29

W wyniku weryfikacyjnego przeszukiwania celem odnalezienia danych dla populacji z co najmniej 1 zmianą Gd+, ale bez rzutów leczonych kladrybiną, nie odnaleziono żadnego badania spełniającego ww. kryteria (dotychczas dostępne były dane dla populacji z co najmniej 1 rzutem i bez zmian w MRI oraz z co najmniej 1 rzutem i ze zmianami w MRI, tj. dla populacji 1+0 oraz 1+1).

W związku z brakiem dowodów naukowych dla ww. problemu decyzyjnego przedstawiono skrótowe wyniki najnowszego przeglądu systematycznego Cochrane z metaanalizą sieciową (NMA; Gonzalez-Lorenzo 2024). Wyniki przeglądu wskazują na wysoką skuteczność kladrybiny w odniesieniu do innych dostępnych immunomodulatorów i leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów z RRMS. Zgodnie z wynikami NMA, kladrybina (RR = 0,53; 95%CI: 0,44; 0,64), alemtuzumab (RR = 0,57; 95%CI: 0,47; 0,68) i natalizumab (RR = 0,56; 95%CI: 0,48; 0,65) – dowody naukowe o wysokiej pewności – powodują duży spadek liczby osób z nawrotami/rzutami po 24 miesiącach leczenia. Leczenie kladrybiną (RR=0,72; 95%CI: 0,56; 0,91; dowody o niskiej pewności) może skutkować również redukcją liczby osób, u których odnotowano pogłębienie niepełnosprawności związanej z RRSM.

Wydatki na finansowanie zmiany ze środków publicznych w Polsce

W analizie uwzględniono koszty leków, podania (w tym hospitalizacji dla leków podawanych dożylnie), diagnostyki w PL, przyjęć ambulatoryjnych oraz przyjęć raz na 3 miesiące związanych z wykonaniem programu. Koszty wszystkich świadczeń oparto na danych NFZ za 2023 r., koszty leków natomiast na podstawie danych NFZ oraz informacji o RSS uzyskanych z MZ.

Dane o liczbie pacjentów w PL B.29 na podstawie danych NFZ za 2023 r., czy czym pod uwagę brano jedynie pacjentów w I linii leczenia, tj. pacjentów którzy nie stosowali wcześniej innych leków w ramach PL. Udziały w scenariuszu nowym oparto na opinii [redacted]. Dodatkowy wariant na podstawie opinii dr hab. n. med. Mileny Światońskiej, prof. UMK, kujawsko-pomorskiej KW i przewodniczącej wojewódzkiego oddziału Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz prof. dr hab. n. med. Konrada Rejdaka, lubelskiego KW oraz Prezes Poprzedniej Kadencji Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Ujednoczenie kryteriów refundacyjnych w PL B.29 poprzez wprowadzenie kladrybiny do I linii leczenia będzie się wiązało [redacted]. Oszacowania oparto na opinii [redacted]. Należy zaznaczyć, że scenariusz minimalny i maksymalny opiera się na arbitralnie przyjętym zakresie zmienności.

Natomiast zgodnie z opinią prof. Mileny Światońskiej, przewodniczącej kujawsko-pomorskiego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz KW, zmiany obejmą spadek liczby pacjentów leczonych octanem glatirameru, peginterferonu beta-1a oraz interferonem beta-1b, o odpowiednio 35, 17 i 52 pacjentów (łącznie 104 pacjentów). Pacjenci ci przejdą na leczenie kladrybiną, co wiązać się będzie z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości [redacted].

Z kolei zgodnie z opinią prof. Konrada Rejdaka, lubelskiego KW, zmiany obejmą spadek liczby pacjentów leczonych octanem interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru, po 35 pacjentów dla każdej terapii (łącznie 69 pacjentów). Pacjenci ci przejdą na leczenie kladrybiną, co wiązać się będzie z dodatkowym kosztem dla NFZ w wysokości [redacted].

Oszacowania na podstawie opinii prof. Światońskiej i prof. Rejdaka są zbliżone do maksymalnego scenariusza na podstawie [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono żadnych uwag do zmian w treści proponowanego programu lekowego w zakresie leczenia kladrybiną.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Gonzalez-Lorenzo 2024 Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, Foschi M, Filippini G, Tramacere I, Baldin E, Nonino F. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan 4;1(1):CD011381.

Rekomendacje kliniczne

ECTRIMS / EAN 2018 <https://ectrims.eu/app/uploads/2024/01/ECTRIMS-EAN-Guideline-on-the-pharmacological-treatment-of-people-with-multiple-sclerosis-1.pdf> [dostęp 09.01.2025]

AAN 2018 (potwierdzone w 2024 r.) Rae-Grant, A., Day, G.S., et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:777-788. Reaffirmed on October 19, 2024. <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898> [dostęp 09.01.2025]

CNS 2022 Habek M, Adamec I, Barun B, Bašić Kes V, Bogoje Raspopović A, Duka Glavor K, Gabelić T, Grzinčić T, Jukić M, Jurašić MJ, Kidemet-Piskač S, Komšo M, Rimac J, Lazibat I, Lukić B, Marčinko A, Matijaca M, Ratković M, Šapina L, Vuletić V, Mirošević Zubonja T, Krbot Skorić M. Treatment of relapsing multiple sclerosis - recommendations of the Croatian Neurological Society. *Croat Med J.* 2022 Aug 31;63(4):379-388.

DGN 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2023. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen> [dostęp 09.01.2025]

NICE 2019/2024 NICE Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Reference number:TA616. Published: 19 December 2019. Last updated: 21 May 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616> [dostęp 09.01.2025]

PTNeuro 2023 Kułakowska, A., Mirowska-Guzel, D., Kalinowska, A. et al. 2023. Leczenie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Rekomendacje Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol* 2023;19(3):163-189.

Pozostałe publikacje

AWA Mavenclad OT.4231.39.2021 Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). OT.4231.39.2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AWA/125_AWA_OT.4231.39.2021_Mavenclad_BIP_R_EOPTR.pdf [dostęp 30.12.2024]

ChPL Mavenclad EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad> [dostęp 08.01.2025]

NFZ_MZ 2023 Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce. https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/chorobowosc.html [dostęp 30.12.2024]

Portaccio 2024 Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, Di Filippo M, Tur C, Montalban X, Amato MP. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Aug 22;44:100977.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cladribine[MeSH Major Topic]	1 080
#2	"cladribin"[All Fields]	2 702
#3	"2 chloro 2 deoxyadenosine"[All Fields] OR "2 deoxy 2 chloroadenosine"[All Fields] OR "2-Chlorodeoxyadenosine"[All Fields] OR "Leustatin"[All Fields]	876
#4	"cladribine"[MeSH Major Topic] OR "cladribin"[All Fields] OR "cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields] OR "2 chloro 2 deoxyadenosine"[All Fields] OR "2 deoxy 2 chloroadenosine"[All Fields] OR "2-Chlorodeoxyadenosine"[All Fields] OR "Leustatin"[All Fields]	2 895
#5	"multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms]	8 884
#6	"relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields] OR "RRMS"[All Fields]	5 638
#7	"relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields] OR "RRMS"[All Fields] OR "multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms]	11 642
#8	("cladribine"[MeSH Major Topic] OR ("cladribin"[All Fields] OR "cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[All Fields]) OR ("2 chloro 2 deoxyadenosine"[All Fields] OR "2 deoxy 2 chloroadenosine"[All Fields] OR "2-Chlorodeoxyadenosine"[All Fields] OR "Leustatin"[All Fields])) AND ("relapsing-remitting multiple sclerosis"[All Fields] OR "RRMS"[All Fields] OR "multiple sclerosis, relapsing remitting"[MeSH Terms])	267
#9	"more than one gadolinium-enhancing lesion*" or "more than 1 gadolinium-enhancing lesion*" or "one gadolinium-enhancing lesion*" or "1 gadolinium-enhancing lesion*" or "GD+"	77 626
#10	("more than one gadolinium-enhancing lesion*" or "more than 1 gadolinium-enhancing lesion*" or "one gadolinium-enhancing lesion*" or "1 gadolinium-enhancing lesion*" or "GD+") AND (((cladribine[MeSH Major Topic] OR (cladribine)) OR ("2-Chloro-2'-deoxyadenosine" or "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" or "2-Chlorodeoxyadenosine" or "Leustatin")) AND ("relapsing-remitting multiple sclerosis" or "RRMS")) OR ("Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]))	13

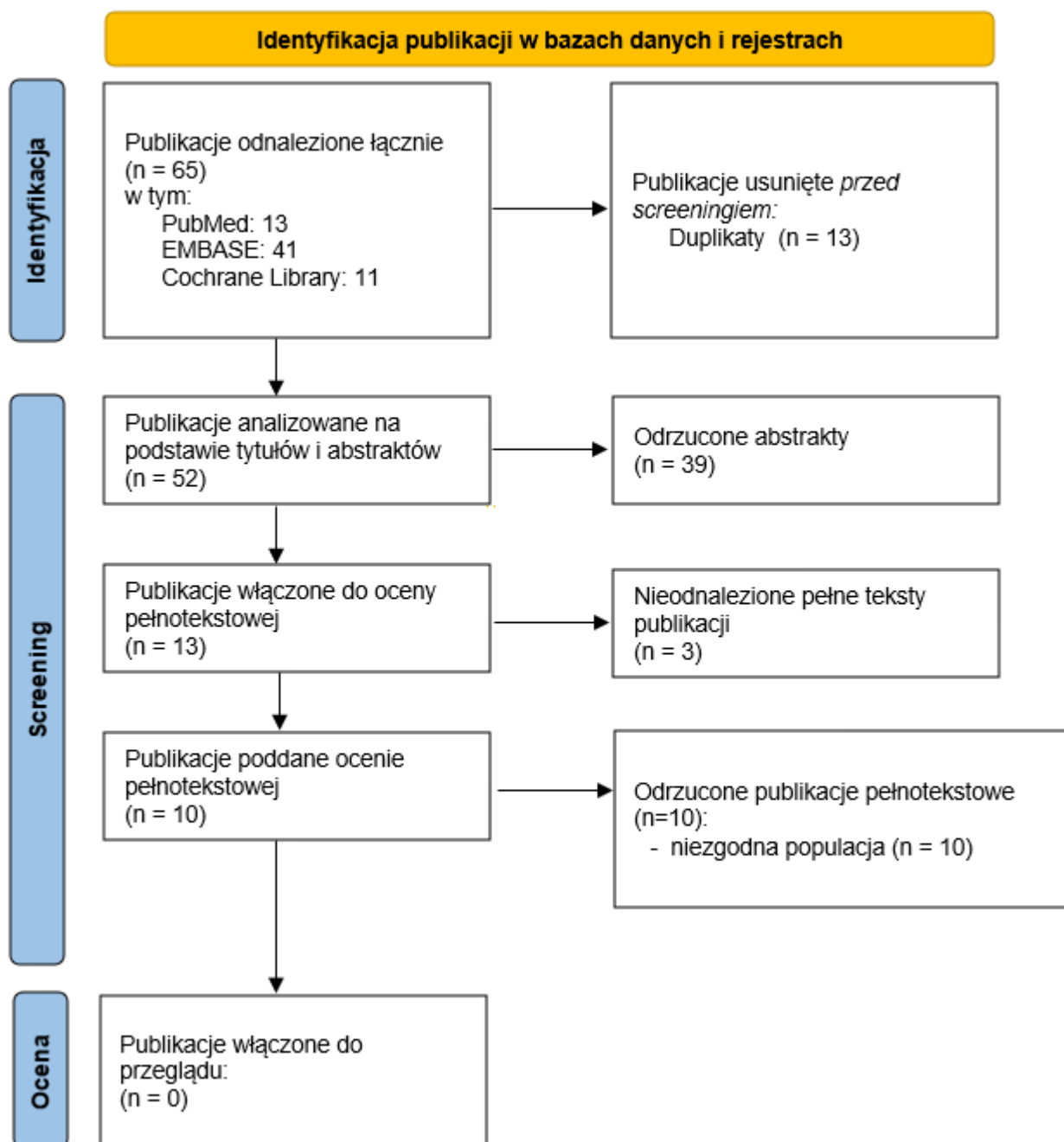
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cladribine.ab,kw,ti.	4 036
#2	exp cladribine/	9 945
#3	1 or 2	10 156
#4	("relapsing-remitting multiple sclerosis" or "RRMS").ab,kw,ti.	13 511
#5	exp relapsing remitting multiple sclerosis/	2 121
#6	4 or 5	14 594
#7	3 and 6	585
#8	("more than one gadolinium-enhancing lesion*" or "more than 1 gadolinium-enhancing lesion*" or "one gadolinium-enhancing lesion*" or "1 gadolinium-enhancing lesion*" or "GD+").ab,kw,ti.	41 813
#9	7 and 8	41

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	154
#2	("cladribine"):ti,ab,kw	488
#3	#1 or #2	488
#4	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees	1 333
#5	("remitting-relapsing multiple sclerosis" or RRMS):ti,ab,kw	1 813
#6	#4 or #5	2 700
#7	#3 and #6	95
#8	((("more than one gadolinium-enhancing lesion*" or "more than 1 gadolinium-enhancing lesion*" or "one gadolinium-enhancing lesion*" or "1 gadolinium-enhancing lesion*" or "GD+")):ti,ab,kw	5 340
#9	#7 and #8	11

12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



12.3. Zestawienie zmian w PL B.29

Tabela 15. Zestawienie proponowanych zmian MZ w programie lekowym B.29 z aktualną treścią programu

Treść obecnego programu lekowego*	Propozycja zmian wg MZ*
<p>Do leczenia kladrybiną kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,3,4,9,10 albo 1,5,9,10 albo 1,6,9,10 albo pacjenci spełniający kryterium 11.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2. w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3. w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 2 rzutów klinicznych niezależnie od zmian MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 4. stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 5. pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta-1a lub teryflunomidem lub ozanimodem lub ponesimodem lub ofatumumabem lub okrelizumabem w ramach I linii leczenia lub kladrybiną w ramach I linii leczenia definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2; 6. szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt a oraz pkt b): <ol style="list-style-type: none"> a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność, b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: <ul style="list-style-type: none"> – co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) lub – co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2; 7. rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c): <ol style="list-style-type: none"> a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5; b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: <ul style="list-style-type: none"> – mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub – mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$, 	<p>Do leczenia kladrybiną kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,8,9 albo 1,4,8,9 albo 1,5,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2. w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; (...) <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zgodnie z propozycją MZ, w przypadku kryteriów kwalifikacji, dotychczasowy punkt 3 zostaje usunięty i zastąpiony treścią punktu 2. Pozostałe kryteria nie ulegają zmianie.</p>

<p>c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):</p> <ul style="list-style-type: none">– przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none">– przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2; <p>8. rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy oraz</p> <p>a) EDSS od 3,0 do 6,5 punktów,</p> <p>b) udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6.0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowaną w ciągu ostatnich 24 miesięcy;</p> <p>9. wiek pacjenta:</p> <p>a) brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru,</p> <p>b) od 10 roku życia dla terapii teryflunomidem lub fingolimodem,</p> <p>c) wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, natalizumabem i.v.,</p> <p>d) wiek od 18 roku życia w przypadku terapii alemtuzumabem, okrelizumabem, ozanimodem, ofatumumabem, ponesimodem, kładrybiną, siponimodem, natalizumabem s.c.</p> <p>e) pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>10. brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none">– stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; <p>11. do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii:</p> <p>a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,</p>	
--	--

<p>b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu,</p> <p>c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>12. nietolerancja leczenia natalizumabem i.v. (w postaci dożyłnej) z powodu zapalenia żył po wlewach dożylnych lub z powodu trudnego dostępu do żył.</p>	
<p>Zamiana leków</p> <p>Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab na inny lek z tej grupy w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia objawów niepożądanych albo b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu) albo d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta; 2. w ramach I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leku na kladrybinę w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia 2 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI 3. w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leku z kladrybiny na inny lek z I linii leczenia w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia objawów niepożądanych albo b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo 	<p>Zamiana leków</p> <p>Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomid, ozanimod, ponesimod, ofatumumab, okrelizumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia objawów niepożądanych albo b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu) albo d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta; 2. Przy stosowaniu kladrybiny w ramach I linii po zakończeniu dwóch cykli leczenia okres obserwacji w kolejnych latach trwa bez konieczności stosowania terapii wobec czego zmiana terapii możliwa jest <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo b) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu); 3. w ramach II linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:

<p>c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu)</p> <p>albo</p> <p>d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta;</p> <p>4. w ramach II linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków okrelizumab, fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>5. w ramach leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zamiany leków fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>6. u pacjentów leczonych natalizumabem i.v., którzy nie tolerują leczenia w formie dożyłnej (zapalenia żył po wlewach dożylnych lub trudny dostęp do żył) dopuszcza się zmianę na natalizumab s.c.</p> <p>7. u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach II linii leczenia dopuszcza się zmianę leczenia na okrelizumab lub fingolimod lub alemtuzumab lub kladrybinę w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>8. u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zmianę leczenia na fingolimod lub alemtuzumab lub kladrybinę w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>9. w ramach leczenia wtórnie postępującej postaci SM (SPMS) dopuszcza się zamiany leków interferon beta-1b, siponimod na inny lek z tej grupy w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku wzrostu EDSS o 1 punkt w czasie 12 miesięcy leczenia;</p> <p>10. z powodu planowanej lub potwierdzonej ciąży oraz w okresie karmienia piersią możliwa jest czasowa zmiana terapii na interferon beta lub octan glatirameru z możliwością</p>	<p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>4. w ramach leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zamiany leków fingolimod, natalizumab i.v., alemtuzumab, kladrybina na inny lek z tej grupy w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>5. u pacjentów leczonych natalizumabem i.v., którzy nie tolerują leczenia w formie dożyłnej (zapalenia żył po wlewach dożylnych lub trudny dostęp do żył) dopuszcza się zmianę na natalizumab s.c.</p> <p>6. u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach II linii leczenia dopuszcza się zmianę leczenia na okrelizumab lub fingolimod lub alemtuzumab lub kladrybinę w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>7. u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zmianę leczenia na fingolimod lub alemtuzumab lub kladrybinę w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4;</p> <p>8. w ramach leczenia wtórnie postępującej postaci SM (SPMS) dopuszcza się zamiany leków interferon beta-1b, siponimod na inny lek z tej grupy w przypadku:</p> <p>a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo</p> <p>b) w przypadku wzrostu EDSS o 1 punkt w czasie 12 miesięcy leczenia;</p> <p>9. z powodu planowanej lub potwierdzonej ciąży oraz w okresie karmienia piersią możliwa jest czasowa zmiana terapii na interferon beta lub octan glatirameru z możliwością powrotu do wcześniej stosowanej terapii po zakończonej ciąży albo jej planowaniu albo karmieniu;</p> <p>10. pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., alemtuzumabem, umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.</p> <p>11. pacjentom leczonym okrelizumabem w ramach II linii leczenia lub kladrybiną w ramach II linii leczenia lub w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS)</p>
--	--

<p>powrotu do wcześniej stosowanej terapii po zakończonej ciąży albo jej planowaniu albo karmieniu;</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. pacjentom leczonym fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., alemtuzumabem, umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. 12. pacjentom leczonym okrelizumabem w ramach II linii leczenia lub kladrybiną w ramach II linii leczenia lub w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. 13. w przypadku leczenia okrelizumabem w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub kladrybinę. 14. w przypadku leczenia kladrybiną w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub okrelizumab. 	<p>umożliwia się deeskalację terapii na preparaty interferonu beta, peginterferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, teriflunomidu, ozanimodu ponesimodu, ofatumumabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. w przypadku leczenia okrelizumabem w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub kladrybinę (jeżeli dotychczas nie była stosowana). 13. w przypadku leczenia kladrybiną w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać fingolimod lub natalizumab i.v. lub alemtuzumab lub okrelizumab (jeżeli dotychczas nie był stosowany). <p><u>Komentarz analityczny:</u> Zmiany administracyjne dostosowane do propozycji w zakresie kryteriów kwalifikacji leczenia kladrybiną w ramach PL.</p>
<p>Inicjacja leczenia</p> <p>W zależności od decyzji lekarza inicjacja terapii okrelizumabem, ozanimodem, ponesimodem, fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., alemtuzumabem, kladrybiną, siponimodem może być prowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Inicjacja leczenia</p> <p>W zależności od decyzji lekarza inicjacja terapii okrelizumabem, ozanimodem, ponesimodem, fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., alemtuzumabem, siponimodem może być prowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Komentarz analityczny:</u> Usunięto zapis dotyczący kladrybiny w zakresie inicjacji leczenia.</p>

*Pogrubione treści sygnalizują zmianę w przedmiotowym zakresie.