



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Interferon beta-1a (Avonex i Rebif), interferon beta-1b (Betaferon i Extavia) oraz octan glatiramery (Copaxone) stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-1/2015

Data ukończenia: 17.02.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC – (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

CD – cena detaliczna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

PO – poziom odpłatności

PS – (ang. performance status) stan sprawności (wg ECOG)

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a 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 – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny.....	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	7
2.2.1. Interwencja oceniana	7
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	7
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	8
2.2.2. Komparatory	8
2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	9
2.2.3. Liczebność populacji	9
3. Opinie ekspertów	10
3.1. Rekomendacje kliniczne	12
4. Finansowanie ze środków publicznych	16
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	16
4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	17
5. Wskazanie dowodów naukowych	17
5.1. Analiza kliniczna.....	17
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej	17
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	18
6. Podsumowanie	23
6.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	23
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	24
7. Załączniki	25
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25
8. Piśmiennictwo	26

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

04-02-2015
MZ-PLA-4610-190(9)/KK/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych:

Interferon beta-1a (Avonex i Rebif), interferon beta-1b (Betaferon i Extavia), octan glatirameru (Copaxone)

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

interferon beta-1a:

- Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml: 4 amp.-strz. (+4 igły) - kod EAN: 5909990008148; 4 wstrz. - kod EAN: 5909991001407;
- Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml: 4 wkł. a 1,5 ml - kod EAN: 5909990728497), 12 amp.-strz. a 0,5 ml - kod EAN: 5909990874934;

interferon beta-1b:

- Betaferon proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 zest. - kod EAN: 5909990619375;
- Extavia, proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika – kod EAN: 5909990650996;

octan glatirameru:

- Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml), kod EAN: 5909990017065.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w populacji dzieci poniżej 12 roku życia

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

- Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml: 4 amp.-strz. (+4 igły) - kod EAN: 5909990008148; 4 wstrz. - kod EAN: 5909991001407;

Biogen Idec Limited
Innovation House 70
Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

- Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml: 4 wkł. a 1,5 ml - kod EAN: 5909990728497, 12 amp.-strz. a 0,5 ml - kod EAN: 5909990874934;

Merck Serono Europe Limited
56, Marsh Wall
London E14 9TP
Wielka Brytania

- Betaferon proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 zest. - kod EAN: 5909990619375;

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

- Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 fiol. a 3 ml i 15 amp.-strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika – kod EAN: 5909990650996;

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

- Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml), kod EAN: 5909990017065.

Teva Pharmaceuticals Limited
Ridings Point
Whistler Drive
Castleford
West Yorkshire
WF10 5HX
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), dnia 26.11.2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-190(9)/KK/14 Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania **odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego** w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla leków:

interferon beta-1a:

- Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml: 4 amp.-strz. (+4 igły) - kod EAN: 5909990008148; 4 wstrz. - kod EAN: 5909991001407;
- Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml: 4 wkł. a 1,5 ml - kod EAN: 5909990728497), 12 amp.-strz.a 0,5 ml - kod EAN: 5909990874934;

interferon beta-1b:

- Betaferon proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 zest. - kod EAN: 5909990619375;
- Extavia, proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika – kod EAN: 5909990650996;

octan glatirameru:

- Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml), kod EAN: 5909990017065;

stosowanych w populacji dzieci **poniżej 12 roku życia** w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

W dniu 11.02.2015 r. pismem znak AOTMiT-OT-434-1/AKP/2015 wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów poniżej 12 roku życia z rozpoznaniem stwardnienie rozsiane oraz finansowania leczenia w tej populacji.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.

2.1. Problem zdrowotny

Epidemiologia

„Obecnie rozpowszechnienie wczesnej postaci SM szacowane jest na 2,7 do 5% (...) całej populacji chorych [Simone 2002, Ghezzi 2002].” (Pokryszko-Dragan 2010)

Obraz kliniczny i rokowanie

„Obserwacje dużych grup pediatrycznych pacjentów z SM wykazały u większości z nich (50-70%) wieloogniskowość objawów neurologicznych już przy pierwszej manifestacji klinicznej schorzenia [Simone 2002, Boiko 2002, Banwell 2007]. W przypadkach szczególnie wczesnych zachorowań na SM (przed 10 r.ż.) opisywany bywa wieloogniskowy deficyt neurologiczny o ostrym lub podoстрыm początku, z towarzyszącą gorączką i zaburzeniami świadomości, który wymaga różnicowania z zakażeniami OUN i ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) [Correale 2006, Dale 2000].” (Pokryszko-Dragan 2010)

„Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku

z większą plastycznością OUN, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Zdaniem wielu autorów, przebieg SM o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych [Banwell 2007, Ghezzi 2004, Ness 2007]. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na SM o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia [Mikaeloff 2006, Belman 2007, Ghezzi 2004].” (Pokryszko-Dragan 2010)

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

- Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml: 4 amp.-strz. (+4 igły) - kod EAN: 5909990008148; 4 wstrz. - kod EAN: 5909991001407;

Produkt AVONEX jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; AVONEX spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów.

- pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego.

Produkt AVONEX należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR.

- Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml: 4 wkł. a 1,5 ml - kod EAN: 5909990728497), 12 amp.-strz. a 0,5 ml - kod EAN: 5909990874934;

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego.

- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.

- Betaferon proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 zest. - kod EAN: 5909990619375;

Betaferon jest wskazany w leczeniu:

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

- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;

- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

- Extavia, proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 fiol. a 3 ml i 15 amp.-strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika – kod EAN: 5909990650996;

Produkt leczniczy Extavia wskazany jest w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylnie podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

• Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml), kod EAN: 5909990017065;

Produkt Copaxone jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis – CDMS). Produkt Copaxone jest wskazany do zmniejszania częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis). W badaniach klinicznych charakteryzowało się to wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.

Stosowanie poniżej 12 roku życia:

Avonex: „Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci poniżej 12. roku życia. Brak dostępnych danych.”

Betaferon: „Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Z tego względu tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon.”

Extavia: „Nie ma dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego Extavia u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu leczniczego Extavia.”

Rebif: „Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.”

Copaxone: „Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone u dzieci poniżej 12 roku życia koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.”

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Interferon beta-1a (Avonex i Rebif), interferon beta-1b (Betaferon i Extavia) oraz octan glatirameru (Copaxone) **stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia** nie były przedmiotem obrad Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej.

2.2.2. Komparatory

Wg stanowisk eksperckich dla pacjentów poniżej 12 roku życia brak jest technologii alternatywnych hamujących postęp stwardnienia rozsianego.

Dr hab. n med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska - KK w dziedzinie neurologii dziecięcej

„Nie ma innych dostępnych leków hamujących postęp stwardnienia rozsianego w tej grupie wiekowej”

„Poniżej 12 rz. nie stosuje się w Polsce żadnego innego leku/technologii.”

„W Polsce stosowane jest leczenie interferonami i GA u dzieci z rozpoznaniem SM od 12rz., w ramach programu terapeutycznego NFZ. Z uwagi na brak możliwości finansowania terapii lekami immunomodulacyjnymi dzieci poniżej 12rz. alternatywą dla niektórych z nich mogą być badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków doustnych stosowanych w SM. Badania te prowadzone są jednak w niewielu ośrodkach.”

2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas w Agencji nie oceniano leczenia immunomodulującego stwardnienia rozсіяnego stosowanego w populacji dzieci poniżej 12 roku życia.

2.2.3. Liczebność populacji

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem G35 wg ICD-10 (wg danych NFZ otrzymanych pismem z dn. 17.02.2015 r.)


Wiek	2012	2013	2014 (dane wstępne)
< 12 r.ż.	69	59	61
≥ 12 r.ż.	43 781	43 821	43 803


Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)" (wg danych NFZ otrzymanych pismem z dn. 17.02.2015 r.)

Wiek pacjenta	2012				2013		2014 (dane wstępne)	
	Program leczenia SM	Substancje czynne w programie leczenia SM	Program leczenia SM	Leki w programie leczenia SM	Program leczenia SM	Leki w programie leczenia SM	Program leczenia SM	Leki w programie leczenia SM
11					1			
12	1	1	2	2	5	5	5	5
13	1	1	8	8	15	15	11	11
14	4	4	6	7	17	17	24	24
15	11	10	17	18	18	18	25	25
16	26	27	24	24	40	41	44	44
17	39	39	43	43	63	62	82	82
18 i więcej	4 503	4 478	5 300	5 246	6 606	6 557	7 599	7 495

3. Opinie ekspertów

Tabela 3. Stanowiska eksperckie

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
Dr hab. n med. Maria Mazurkiewicz- Beldzińska - KK w dziedzinie neurologii dziecięcej	W chwili obecnej nie jest refundowane leczenie u dzieci poniżej 12 roku życia jakimkolwiek lekami hamującymi postęp stwardnienia rozsianego dlatego też konieczna jest zmiana tej sytuacji	-	Wobec dostępnych danych dotyczących dobrej skuteczności leczenia immunomodulującego u dzieci chorujących na stwardnienie rozsiane uważam że konieczne jest refundowanie tej terapii u pacjentów poniżej 12 roku życia.
	Aktualnie nie ma żadnego zarejestrowanego leczenia stwardnienia rozsianego dla dzieci poniżej 12 roku życia. Dodatkowym argumentem wskazującym na celowość finansowania ze środków publicznych leczenia immunomodulującego u dzieci poniżej 12 roku życia oraz leków II rzutu u dzieci z lekoopornym SM, jest fakt wyższej skuteczności leczenia u dzieci niż u dorosłych, co wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka niepełnosprawności i uzależnienia od opieki osób trzecich. Poza oczywistymi korzyściami medycznymi, postępowanie takie znacząco zmniejsza koszty pośrednie i bezpośrednie opieki zdrowotnej nad tą grupą pacjentów.	Nie znam faktów, które przemawiały by przeciwko finansowaniu leczenia ze środków publicznych	W Polsce SM przed 12 rokiem życia rozpoznawane jest u około 10 chorych rocznie, z tej grupy kilkoro wymaga pilnego włączenia leczenia hamującego postęp choroby z uwagi na jej nasiloną aktywność i zagrożenie szybkim postępem niepełnosprawności. Należy przy tym zauważyć, że skuteczność leczenia immunomodulującego interferonem lub octanem glatirameru jest bardzo wysoka, znacznie przewyższająca obserwowaną u dorosłych (Yeh, 2011). W większości przypadków chorych dzieci w wyniku leczenia uzyskuje się całkowite uwolnienie od rzutów, a także znaczną poprawę w zakresie wcześniej uszkodzonych funkcji układu nerwowego (Waldman, 2014). W chwili obecnej w Polsce nie jest refundowane leczenie u dzieci poniżej 12 roku życia jakimkolwiek lekami hamującymi postęp stwardnienia rozsianego, pomimo wielu dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo także w tej grupie wiekowej. A. skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta u dzieci poniżej 12 roku życia, chorujących na SM. Badanie REPLAY (Tenembaum, 2013), przeprowadzone wśród 307 dzieci z SM, z których 52 miało mniej niż 12 lat, wykazało wysoką skuteczność interferonu beta w zmniejszaniu liczby rzutów (ponad trzykrotna redukcja). Równocześnie badanie to wykazało bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leczenia u dzieci. Obserwowano działania niepożądane takie same, jak w przypadku osób dorosłych, o nieznacznym w ogromnej większości przypadków nasileniu. Badanie ITEMS z kolei (Ghezzi, 2009) wykazało, że dzieci leczone przez ponad 5 lat interferonem beta nadal reagowały na leczenie dobrze i dobrze je tolerowały. Podobnych doniesień, opartych na analizie kilkunaściorga-kilkudziesięciorga dzieci z SM jest w literaturze wiele (np. Ghezzi, 2007, Pohl, 2007). B. Skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru u dzieci poniżej 12 roku życia, chorujących na SM. W badaniu ITEMS (Ghezzi, 2009), 76 dzieci leczonych było octanem glatirameru. Wykazano, że leczenie to jest dobrze tolerowane i skuteczne. Jest to największe badanie dotyczące zastosowania octanu glatirameru u dzieci z SM. Pozostałe opublikowane badania obejmowały zazwyczaj kilkunastu pacjentów. Kornek z kolei (2003) w grupie dzieci między 9 a 16 rokiem życia

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
			<p>stwierdził dobrą tolerancją i wysoką skuteczność octanu glatirameru w zmniejszaniu liczby rzutów i postępu choroby. Najmłodsze dzieci leczone octanem glatirameru uczestniczyły w badaniu opisanym przez Tenenbaum (2001) - pacjenci mieli od 3,7 do 16 lat. Także w tej grupie octan glatirameru był dobrze tolerowany i skuteczny.</p> <p>Powyższe fakty znalazły odzwierciedlenie w międzynarodowych rekomendacjach dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego u dzieci (Chitnis, 2012), w których leczenie immunomodulujące lekami pierwszego rzutu, czyli interferonem beta lub octanem glatirameru jest zalecane u dzieci z SM niezależnie od wieku.</p> <p>Dodatkowym argumentem wskazującym na celowość finansowania ze środków publicznych leczenia immunomodulującego u dzieci poniżej 12 roku życia oraz leków II rzutu u dzieci z lekoopornym SM, jest fakt wyższej skuteczności leczenia u dzieci niż u dorosłych, co wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka niepełnosprawności i uzależnienia od opieki osób trzecich. Poza oczywistymi korzyściami medycznymi, postępowanie takie znacząco zmniejsza koszty pośrednie i bezpośrednie opieki zdrowotnej nad tą grupą pacjentów.</p> <p>Związane z brakiem refundacji ograniczenie stosowania leków immunomodulujących w leczeniu stwardnienia rozlanego u dzieci zwiększa odsetek niepełnosprawnych dzieci i zwiększa obciążenie leczeniem powikłań niepełnosprawności.</p>
	<p>Inf beta-1a</p> <p>Zastosowanie interferonów jest terapią pierwszoliniową (leczeniem pierwszego rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozlanego (RRSM) u osób < 18. rok życia, co podkreślają eksperci europejscy [1] i amerykańscy [2], a także the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group [3-5]. Opinie te powstały na podstawie analizy dotychczasowych doniesień [6].</p> <p>Inf beta-1b</p> <p>Zastosowanie interferonów jest terapią pierwszoliniową (leczeniem pierwszego rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozlanego (RRSM) u osób < 18. rok życia, co podkreślają eksperci europejscy [1] i amerykańscy [2], a także the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group [3-5]. Opinie te powstały na</p>	-	<p>Nie ma żadnych badań kontrolowanych dotyczących leczenia interferonami beta i octanem glatirameru w dziecięcych postaciach SM. W badaniach obserwacyjnych potwierdzono jednak skuteczność tych leków w tej grupie wiekowej. Ze względu na występowanie częstszych rzutów w postaciach dziecięcych SM (2-3x większe ryzyko niż w populacji osób dorosłych)[19] i krótsze przerwy między rzutami w porównaniu do osób dorosłych czas leczenia i wiek rozpoczęcia leczenia nie powinien być ograniczany [6, 20, 21].</p>

Ekspert	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	za	przeciw	
	<p>podstawie analizy dotychczasowych doniesień [6-12].</p> <p>GA</p> <p>Eksperci wyróżniają tzw. leczenie pierwszo liniowe gdzie obok beta-interferonów wymieniany jest GA, podkreślając ich skuteczność i dobrą tolerancję [6, 13-18]</p>		

3.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące populacji pediatrycznej

Kraj /Region	Autorzy rekomendacji, rok	Tytuł rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych leków
Polska	Pokryszko-Dragan, 2010	Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego	Badania wieloośrodkowe i obserwacje własne (analiza retrospektywna dokumentacji medycznej)	<p>„W ostatnich latach, wraz z coraz powszechniejszym stosowaniem leków immunomodulujących i podkreśleniem ich maksymalnej skuteczności we wczesnym okresie choroby, wzrosło zainteresowanie możliwościami zastosowania takiego leczenia w dziecięcej i młodzieńczej postaci stwardnienia rozsianego [Steinborn, 2005; Śmigielska-Kuzia, 2004; Mikaeloff, 2001; Tenenbaum, 2001]. Badania oceniające efekt leczenia INFβ lub GA u pacjentów poniżej 16 r.ż. wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [Mikaeloff, 2001; Pohl, 2004; Ghezzi, 2005]. Podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia [Steinborn, 2005; Tenenbaum, 2001; Ghezzi, 2005]. Konieczne są dalsze badania wieloośrodkowe, określające szczegółowe wskazania do leczenia immunomodulacyjnego w dziecięcej i młodzieńczej postaci stwardnienia rozsianego. Wydaje się, że rozszerzenie takiego leczenia na najmłodszą grupę pacjentów jest uzasadnione i może przynieść wiele korzyści.”</p> <p>http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf</p>

Kraj /Region	Autorzy rekomendacji, rok	Tytuł rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych leków
	Wilczek, 2010	Stwardnienie rozlane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie	Brak danych	„Zachęcające rezultaty leczenia immunomodulacyjnego przy pomocy interferonów beta-1a (30µg domięśniowo raz w tygodniu lub 22-44 µg podskórnie 3 razy w tygodniu), beta-1b (8m IU podskórnie co drugi dzień) i octanu glatimeru (20mg/ml codziennie podskórnie) u dorosłych, zmniejszające współczynnik rzutów choroby oraz dające poprawę w skali EDSS, poszerzyły możliwości terapii stwardnienia u dzieci. Międzynarodowy Zespół Ekspertów SM u Dzieci opublikował konsensus rekomendujący rozpoczęcie terapii interferonem w postaci RR z więcej niż jednym rzutem lub nowym obszarem wzmacniającym się po podaniu kontrastu w kolejnym badaniu MR w okresie do dwu lat [Pohl 2007]. Dawka interferonu powinna być dobrana do masy ciała. Rozpoczynamy leczenie od ¼ dawki stosowanej u dorosłych monitorując aktywność enzymatyczną oraz stan ogólny dziecka. Poniżej 30 kg masy ciała dawka należna to 60% dawki przeznaczonej dla osoby dorosłej.” http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-75-82.pdf
	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, 2009	Dzieci też mają SM Poradnik dla rodziców dzieci chorych na stwardnienie rozlane	Testy i próby kliniczne	PTSR wymienia cztery preparaty w formie zastrzyków – Copaxone, Avonex, Betaseron i Rebif jako dopuszczone do leczenia postaci RRMS, na którą zapada większość dzieci ze stwardnieniem rozlanym. Trzy interferony (Avonex, Betaseron, Rebif) są stosowane w terapii wszystkich rzutowych rodzajów stwardnienia rozlanego. Copaxone można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca np. dorosłym chorym. http://www.dobropowraca.pl/cms/images/stories/dobro/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf
Świat	Banwell, 2011	Therapies for MS: considerations in the pediatric patients	Na podstawie literatury wybranej z PubMed (1980-01.2011) oraz doświadczeń własnych autorów przeglądu	GA i IFNβ są rekomendowane zarówno w I jak i II linii leczenia. W trakcie leczenia należy monitorować parametry morfologii krwi i czynność wątroby. W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii, należy rozważyć wybór innego leku pierwszej linii (przejście z OG do IFN beta lub odwrotnie) lub przejścia do silniejszej terapii. http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf
	International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) – Chitnis 2012	Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis	W oparciu o przegląd literatury (Medline) w nawiązaniu do wytycznych AAN (Goodin 2002)	IPMSSG rekomenduje objęcie wszystkich pediatrycznych pacjentów z dziecięcą postacią SM (wg definicji z publikacji Krupp 2007) leczeniem IFNβ i GA jako terapii pierwszego rzutu. http://msj.sagepub.com/content/18/1/116.full.pdf

Kraj /Region	Autorzy rekomendacji, rok	Tytuł rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych leków
Europa	Ghezzi, 2010	The management of multiple sclerosis in children: a European view	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	<p>GA i IFNβ są rekomendowane jako leki stosowane w I i II linii leczenia RRMS z możliwością zmiany jednej terapii na drugą przypadku niepowodzenia leczenia. Dzieci poniżej 12 roku życia wykazują tolerancję podobną do obserwowanej u starszych pacjentów, potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo stosowania leków immunomodulujących u tych pacjentów. Do tej pory nie zostały przeprowadzone żadne formalne badania kliniczne dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby (stwardnienia rozсіяnego) w subpopulacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania takich leków w populacji pediatrycznej opiera się na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych, po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci. GA od samego początku leczenia może być stosowany w pełnej dawce (20 mg/dobę przez wstrzyknięcie podskórne). Leczenie INFβ lub GA powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną formą RRMS, niezależnie od wieku; leczenie powinno być rozpoczęte wcześnie, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy; należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozсіяnego.</p> <p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685764</p>
Niemcy	Huppke, 2010	A practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis	Na podstawie wyników badań i w oparciu o rekomendacje kliniczne (a jeśli nie dostępne także w oparciu o praktykę w ośrodku klinicznym, z którego pochodzi autor)	<p>GA (podskórnie), INFβ-1a (podskórnie i domięśniowo) oraz INFβ-1b (podskórnie) są rekomendowane jako leki stosowane w celu modyfikacji przebiegu choroby w populacji pediatrycznej, podobnie jak u osób dorosłych. Brak jest dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem tych preparatów u dzieci, jak również badań porównawczych, wskazujących na przewagę któregoś z leków. Wybór leku różni uzależniony jest od kliniki. Na podstawie wyników badań, GA został uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci chorych na stwardnienie rozсіяne (Kornek 2003, Krupp 2007). Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu GA: ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przemijające reakcje systemowe. Po 6 mies. terapii GA lub INFβ należy dokonać się oceny jej skuteczności. W przypadku braku progresji choroby, braku działań niepożądanych lub gdy występujące działania niepożądane są łagodne i występują rzadko, zaleca się kontynuację dotychczasowego leczenia. Jeśli choroba nie postępuje, ale obserwuje się ciężkie działania niepożądane, zaleca się zmianę leku immunomodulującego (INFβ na GA lub odwrotnie). W przypadku obserwowanego postępu choroby i występowaniu ciężkich działań niepożądanych, zalecana jest eskalacja (zwiększenie dawki) dotychczasowej terapii.</p> <p>http://www.childrenms.de/downloads/A Practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis.pdf</p>

Kraj /Region	Autorzy rekomendacji, rok	Tytuł rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanych leków
Wielka Brytania	Association of British Neurologists (ABN) 2009	Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis	Na podstawie wyników badań i wytyczne kliniczne	ABN rekomenduje stosowanie INF β lub GA pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. W rekomendacji dopuszcza się rozważenie rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. http://www.theabn.org/media/docs/ABN%20publications/ABN_MS_Guidelines_2009_Final(1).pdf
USA	Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of the National Multiple Sclerosis Society – Waldman 2011	Management of Pediatric Central Nervous System Demyelinating Disorders: Consensus of United States Neurologists	konsensus ekspertów (badanie ankietowe)	Panel ekspertów rekomenduje stosowanie leczenia immunomodulującego u pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowanym SM lub CIS jeśli wyniki badania rezonansem magnetycznym wskazują na zmiany aktywne lub wysokiego ryzyka (opinia 59% ekspertów). Interferony zostały wskazane jako pierwsza linia leczenia przez 63% ekspertów, octan glatirameru – przez 37%. Jako główny powód wyboru 25% ankietowanych ekspertów nie poleca stosowania leczenia immunomodulującego u dzieci poniżej piątego roku życia. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518802

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	LF	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3 402,00	3 572,10	3 572,10	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
	4 wstrz.	5909991001407							
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44mcg	4 084,37	4 288,59	4 288,59	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934		4 004,99	4 205,24	4 205,24			
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2 862,00	3 005,10	3 005,10	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist.a 7 amp.-strz.a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3 780,00	3 969,00	3 969,00	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

4.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Tabela 6. Koszty leczenia pacjentów poniżej 12 roku życia z rozpoznaniem G35 wg ICD-10 (wg danych NFZ otrzymanych pismem z dn. 17.02.2015)

rok realizacji	Liczba PESELI	rozpoznanie główne ICD10	wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
2012	69	G35 - STWARDNIENIE ROZSIANE	103 339,10
2013	59	G35 - STWARDNIENIE ROZSIANE	69 974,65
2014 <i>dane wstępne</i>	61	G35 - STWARDNIENIE ROZSIANE	206 303,10

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania sirolimusu u pacjentów z nowotworem złośliwym bez określenia jego umiejscowienia (pierwotnego) przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** populacja pediatryczna ze stwardnieniem rozсіяnym
- **Interwencja:** interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru (Copaxone)
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** nie ograniczono
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim, z ostatnich 5 lat, dotyczące ludzi (filtr „humans”)

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 11.02.2015 roku. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Zastosowana strategia wyszukiwania została umieszczona w załączniku 1.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT. Ze względu na ograniczenia czasowe i kadrowe po przeanalizowaniu abstraktów i publikacji wybranych zgodnie z powyższymi kryteriami, zdecydowano się oprzeć niniejsze opracowanie na przeglądzie wyników badań prospektywnych i retrospektywnych przedstawionych w publikacji Tenembaum 2013b, w uzupełnieniu o informacje pochodzące z rekomendacji Chitnis 2012 i Banwell 2011, oraz informacje zawarte w publikacjach źródłowych. Wspomniane badania zostały przeanalizowane pod kątem liczby pacjentów poniżej 12 r.ż. biorących udział w badaniu oraz wyników otrzymanych dla tej subpopulacji (jeśli zostały przedstawione).

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Tabela 7. Przegląd wybranych badań dotyczących stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu SM u pacjentów pediatrycznych (wg Tenenbaum 2013b, Chitnis 2012, Banwell 2011 i publikacji źródłowych).

Interwencja	Badanie	Liczebność populacji		Wiek (lata) – średnia (zakres)		Czas trwania leczenia (mediana, miesiące)	Analiza wyników dla populacji <12 r.ż.	Efektywność kliniczna		Zdarzenia niepożądane	
		całkowita	<12 r.ż.	diagnoza SM	rozpoczęcie leczenia immunomodułującego			Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.	Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.
IFNβ-1a 22 µg /44 µg, sc. 3x/tydz.	Pohl 2005 (retrospektywne)	51	bd (≥1)	13,4 (6,8-15,8)	14,6 (8,1-17,9)	21,6	NIE (tylko opis jednego zdarzenia niepożąd.)	Spadek częstości rzutu (z 1,90 do 0,80); stabilna punktacja EDSS u 48 z 51 pacjentów	brak	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 71%; objawy grypopodobne – 65%; zaburzenia ukł. pokarmowego – 10%; nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych – 35%; nieprawidłowa liczba krwinek – 39%; przerwanie terapii – 18%	U najmłodszego uczestnika badania – 8-letniego chłopca (22kg) dwukrotnie zawyżony wzrost enzymów wątrobowych, obniżony po zmniejszeniu dawki IFNβ-1a 22 µg z 3x/tydz. do 2x/tydz.
	Tenenbaum i Segura 2006 (prospektywne, otwarte, jednoośrodkowe)	24	8 (<10 r.ż.)	9,3	12,7 (3,8–17,9)	44,4	TAK	Spadek częstości rzutu (z 1,75 do 0,21); 79% pacjentów bez nawrotów	Spadek EDSS u dzieci <10 r.ż.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 75%; objawy grypopodobne – 58%; bóle kości/stawów – 17% nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych – 33%; 2 ciężkie zdarzenia niepożądane	

Interwencja	Badanie	Liczebność populacji		Wiek (lata) – średnia (zakres)		Czas trwania leczenia (mediana, miesiące)	Analiza wyników dla populacji <12 r.ż.	Efektywność kliniczna		Zdarzenia niepożądane	
		całkowita	<12 r.ż.	diagnoza SM	rozpoczęcie leczenia immunomodulującego			Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.	Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.
	Ghezzi 2009 (prospektywne wieloośrodkowe)	39	5	12,6	12,6	59,9	TAK	Spadek częstości rzutu (z 3,2 do 0,90); ostateczna punktacja EDSS niezmienniona; u 64% pacjentów zmiana terapii	Wyniki łączne dla IFNβ i GA: spadek częstości rzutu (po 39 m-cach: z 3,2 do 0,2, p<0,0001, po 60 m-cach z 3,3 do 0,6), brak istotnych statystycznie zmian w EDSS	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 18%; objawy grypopodobne – 7,7%; bóle głowy – 7,7%; bóle mięśni – 5,1%, zmęczenie – 2,8%, mdłości – 2,8%; lymfopenia – 7,7%	Przewlekłe bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1 pacjent)
	Tenembaum 2013 (retrospektywne wieloośrodkowe)	307	52	12,2	bd	24,4	TAK (zdarzenia niepożądane)	Spadek częstości rzutu (z 1,79 do 0,47);	brak	Wyniki dla całej populacji: u 11,7% pacjentów wstrzymanie leczenia z powodu skutków ubocznych: ból w miejscu wstrzyknięcia lub rumień (4,2%); objawy grypopodobne (2%); nieprawidłowy poziom enzymów wątroby (1,3%)	W porównaniu do pacjentów >12 <18 roku życia - większy odsetek pacjentów z gorączką (5,8% vs 2,4%), bólem brzucha (3,8% vs 0,8%), mniejszy odsetek pacjentów z bólem głowy (3,8% vs 6,7%); brak istotnych klinicznie różnic w wynikach badań laboratoryjnych

Interwencja	Badanie	Liczebność populacji		Wiek (lata) – średnia (zakres)		Czas trwania leczenia (mediana, miesiące)	Analiza wyników dla populacji <12 r.ż.	Efektywność kliniczna		Zdarzenia niepożądane																									
		całkowita	<12 r.ż.	diagnoza SM	rozpoczęcie leczenia immunomodułującego			Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.	Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.																								
										<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Zdarzenie niepożądane</td> <td colspan="3">% pacjentów w populacji</td> </tr> <tr> <td>całej</td> <td><12rż</td> <td>>12 <18 rż,</td> </tr> <tr> <td>reakcje w miejscu wstrzyknięcia</td> <td>27,7</td> <td>21,1</td> <td>29,0</td> </tr> <tr> <td>objawy grypopodobne</td> <td>24,4</td> <td>26,9</td> <td>23,9</td> </tr> <tr> <td>zaburzenia wątroby</td> <td>14,3</td> <td>15,4</td> <td>14,1</td> </tr> <tr> <td>zaburzenia liczby krwinek</td> <td>4,6</td> <td>3,8</td> <td>4,7</td> </tr> </table>	Zdarzenie niepożądane	% pacjentów w populacji			całej	<12rż	>12 <18 rż,	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	27,7	21,1	29,0	objawy grypopodobne	24,4	26,9	23,9	zaburzenia wątroby	14,3	15,4	14,1	zaburzenia liczby krwinek	4,6	3,8	4,7		
Zdarzenie niepożądane	% pacjentów w populacji																																		
	całej	<12rż	>12 <18 rż,																																
reakcje w miejscu wstrzyknięcia	27,7	21,1	29,0																																
objawy grypopodobne	24,4	26,9	23,9																																
zaburzenia wątroby	14,3	15,4	14,1																																
zaburzenia liczby krwinek	4,6	3,8	4,7																																
IFNβ-1a 30 µg i.m. 1x/tydz.	Waubant 2001 (retrospektywne)	9	2	11 (6-14)	12,7 (8-15)	17	NIE (tylko informacja, o dostosowaniu dawki)	Brak wpływu na częstość rzutu; 2/9 pacjentów – zmiana leczenia	brak	Objawy grypopodobne – 44%; bóle głowy – 44%; reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 11%;	brak																								

Interwencja	Badanie	Liczebność populacji		Wiek (lata) – średnia (zakres)		Czas trwania leczenia (mediana, miesiące)	Analiza wyników dla populacji <12 r.ż.	Efektywność kliniczna		Zdarzenia niepożądane	
		całkowita	<12 r.ż.	diagnoza SM	rozpoczęcie leczenia immunomodulującego			Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.	Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.
	Ghezzi 2007 (prospektywne wieloośrodkowe)	52	bd	11,7	<16	37,7	NIE	Spadek częstości rzutu (z 1,9 do 0,40); ostateczna punktacja EDSS niezmienną; u 36,5% pacjentów zmiana terapii	brak	Objawy grypopodobne – 33%; bóle głowy – 29%; bóle mięśni – 21%; zmęczenie – 6%, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 4%; nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych – 5,2%; zaburzenia czynności tarczycy – 10,4%; zaburzenia liczby krwinek – 1,3%	brak
IFNβ-1b 250 µg, sc. codziennie	Banwell 2006 (retrospektywne wieloośrodkowe)	43	13 (<10 r.ż.)	10,9	bd	28,8	TAK	Spadek częstości rzutu (z 1,53 do 1,04);	brak	Brak ciężkich lub nieoczekiwanych zdarzeń-Objawy grypopodobne – 35%; reakcja w miejscu wstrzyknięcia – 20,9%; nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych – 21%; przerwanie terapii 25/43	w populacji <10 r.ż. w porównaniu do > 10 r.ż.: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane: 87,5% vs 2,9%; objawy grypopodobne: 25% vs 37,1%, nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych: 62,5% vs 10%; reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 62,5% vs 10%

Interwencja	Badanie	Liczebność populacji		Wiek (lata) – średnia (zakres)		Czas trwania leczenia (mediana, miesiące)	Analiza wyników dla populacji <12 r.ż.	Efektywność kliniczna		Zdarzenia niepożądane	
		całkowita	<12 r.ż.	diagnoza SM	rozpoczęcie leczenia immunomodulującego			Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.	Wyniki dla całej populacji	Wyniki dla populacji <12 r.ż.
GA 20 mg sc. codziennie	Kornek 2003 (prospektywne jednoośrodkowe)	7	0	12,7	16,6	24	nd	Brak rzutu – 2/7; ostateczna punktacja EDSS niezmieniona; 3/7 pacjentów zakończyło leczenie	nd	Brak nieprawidłowych wyników laboratoryjnych; przejściowa reakcja ogólnoustrojowa 1/7; bóle w miejscu wstrzyknięcia – 2/7; stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia 2/7	nd
	Ghezzi 2009 (prospektywne wieloośrodkowe)	14	2	13,1	<16 (w tym część <12)	74,6	TAK	Spadek częstości rzutu (z 2,9 do 0,2); ostateczna średnia punktacja EDSS nieznacznie wyższa	Wyniki łączne dla IFNβ i GA: spadek częstości rzutu (po 39 m-cach: z 3,2 do 0,2, p<0,0001, po 60 m-cach z 3,3 do 0,6), brak istotnych statystycznie zmian w EDSS	Brak nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych; przejściowa reakcja ogólnoustrojowa 1/14; sporadyczne bóle klatki piersiowej	u jednego z dwóch pacjentów przewlekłe reakcje w miejscu wstrzyknięcia

6. Podsumowanie

6.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dnia 26.11.2014 r. pismem znak MZ-PL-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania **odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego** w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków

interferon beta-1a:

- Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml: 4 amp.-strz. (+4 igły) - kod EAN: 5909990008148; 4 wstrz. - kod EAN: 5909991001407;
- Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml: 4 wkł. a 1,5 ml - kod EAN: 5909990728497), 12 amp.-strz. a 0,5 ml - kod EAN: 5909990874934;

interferon beta-1b:

- Betaferon proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 zest. - kod EAN: 5909990619375;
- Extavia, proszek I rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml: 15 fiol. a 3 ml i 15 amp.-strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika – kod EAN: 5909990650996;

octan glatirameru:

- Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml), kod EAN: 5909990017065.

Oceniane interwencje finansowane są w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", w którym w kryteriach kwalifikacji widnieje zapis „wiek od 12 roku życia”, który wg propozycji Ministra Zdrowia przedstawionej wraz pismem zlecającym, ma zostać usunięty.

Spośród ChPL ocenianych produktów leczniczych jedynie w ChPL dla Rebifu dopuszczane jest stosowanie leku u pacjentów poniżej 12 roku życia:

„Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.”

W przypadku pozostałych leków ChPL nie zalecają stosowania ich w populacji poniżej 12 roku życia ze względu na brak dostępnych danych.

Problem zdrowotny

„Obecnie rozpowszechnienie wczesnej postaci SM szacowane jest na 2,7 do 5% (...) całej populacji chorych [Simone 2002, Ghezzi 2002].” (Pokryszko-Dragan 2010). Z czego wg danych otrzymanych z NFZ populacja pacjentów <12 roku życia z rozpoznaniem G35 wg ICD-10 w 2014 roku liczyła 61 osób, podczas gdy pacjentów powyżej 12 roku życia - 43 803.

Komparatory

Wg stanowisk eksperckich dla pacjentów poniżej 12 roku życia brak jest technologii alternatywnych hamujących postęp stwardnienia rozsianego.

Odnalezione dowody

Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia immunomodulującego stwardnienia rozlanego pacjentów pediatrycznych, w wytycznych europejskich Ghezzi 2010 rekomenduje się, że leczenie INFβ lub GA powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną formą RRMS, niezależnie od wieku. Wg tej rekomendacji dzieci poniżej 12 roku życia wykazują tolerancję podobną do obserwowanej u starszych pacjentów, potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo stosowania leków immunomodulujących u tych pacjentów. Pozostałe odnalezione rekomendacje są pozytywne dla stosowania INFβ lub GA w populacji pediatrycznej, mimo ograniczonych dowodów naukowych (brak badań RCT), jednak nie ma w nich zapisów odnoszących się wprost do pacjentów poniżej 12 roku życia.

Nie odnaleziono badań RCT. Odnalezione badania, to głównie badania retrospektywne (i pojedyncze badania prospektywne otwarte), w których jedynie część populacji stanowili pacjenci poniżej 12 roku życia i była to niewielka grupa pacjentów. Tylko w nielicznych badaniach analizowano odrębnie wyniki dla tych pacjentów, głównie odnośnie bezpieczeństwa leczenia immunomodulującego. Zaobserwowano pewne różnice w częstości zdarzeń niepożądanych, jednak generalnie bezpieczeństwo leczenia immunomodulującego wydaje się być porównywalne u dzieci poniżej 12 roku życia i pacjentów starszych, choć wymaga to potwierdzenia dalszymi badaniami.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2012-2014 w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)" leczony był jeden pacjent poniżej 12 roku życia (pacjent 11-letni w roku 2013).

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Dr hab. n med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej

„W chwili obecnej nie jest refundowane leczenie u dzieci poniżej 12 roku życia jakimikolwiek lekami hamującymi postęp stwardnienia rozlanego dlatego też konieczna jest zmiana tej sytuacji”

„Inf beta-1a

„Zastosowanie interferonów jest terapią pierwszoliniową (leczeniem pierwszego rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozlanego (RRSM) u osób < 18. rok życia, co podkreślają eksperci europejscy [1] i amerykańscy [2], a także the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group [3-5]. Opinie te powstały na podstawie analizy dotychczasowych doniesień [6].

Inf beta-1b

Zastosowanie interferonów jest terapią pierwszoliniową (leczeniem pierwszego rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozlanego (RRSM) u osób < 18. rok życia, co podkreślają eksperci europejscy [1] i amerykańscy [2], a także the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group [3-5]. Opinie te powstały na podstawie analizy dotychczasowych doniesień [6-12].

GA

Eksperti wyróżniają tzw. leczenie pierwszo liniowe gdzie obok beta-interferonów wymieniany jest GA, podkreślając ich skuteczność i dobrą tolerancję [6, 13-18].”

„Aktualnie nie ma żadnego zarejestrowanego leczenia stwardnienia rozlanego dla dzieci poniżej 12 roku życia.

Dodatkowym argumentem wskazującym na celowość finansowania ze środków publicznych leczenia immunomodulującego u dzieci poniżej 12 roku życia oraz leków II rzutu u dzieci z lekoopornym SM, jest fakt wyższej skuteczności leczenia u dzieci niż u dorosłych, co wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka niepełnosprawności i uzależnienia od opieki osób trzecich. Poza oczywistymi korzyściami medycznymi, postępowanie takie znacząco zmniejsza koszty pośrednie i bezpośrednie opieki zdrowotnej nad tą grupą pacjentów.”

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) na dzień 11.02.2015

#1	((multiple sclerosis[Title] OR MS[Title])) AND (pediatric[Title] OR children[Title] OR childhood[Title] OR child[Title])	595
#2	((multiple sclerosis[Title] OR MS[Title])) AND (pediatric[Title] OR children[Title] OR childhood[Title] OR child[Title]) Filters: Humans	518
#3	((multiple sclerosis[Title] OR MS[Title])) AND (pediatric[Title] OR children[Title] OR childhood[Title] OR child[Title]) Filters: published in the last 5 years; Humans	190

8. Piśmiennictwo

- Banwell 2006 Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:472–6.
- Banwell 2011 Banwell B(1), Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol.* 2011 Feb;7(2):109–22.
- Chitnis 2012 Chitnis T, Tenembaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:116–27.
- Chitnis 2012 Chitnis T(1), Tenembaum S, Banwell B et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Jan;18(1):116–27.
- Ghezzi 2007 Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta1a: longterm results. *Neurol Sci* 2007;28:127–32.
- Ghezzi 2009 Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al. Longterm results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009;30:193–9.
- Ghezzi 2010 Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler* 2010;16:1258–67.
- Kornek 2003 Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34:120–6.
- Pohl 2005 Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta1a. *Neurology* 2005;64: 888–90.
- Tenembaum 2006 Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta1a treatment in childhood and juvenileonset multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:511–3.
- Tenembaum 2013 Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, et al., On behalf of the REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon beta1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol* 2013;28(7):849–56.
- Tenembaum 2013b Tenembaum SN. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec;115 Suppl 1:S21-9.
- Waldman 2011 Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al., Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of National Multiple Sclerosis Society. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011;26(6): 675–82.
- Waubant 2001 Waubant E, Hieptas J, Stewart T, et al. Interferon beta1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32:211–3.