



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

**Teryflunomid, fumaran dimetylu,  
peginterferon beta-1a  
we wskazaniu**

leczenie pacjentów w wieku do 12 lat w ramach programu lekowego  
B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
finansowania leków we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystykach Produktów Leczniczych

opracowanie nr OT.4321.69.2019  
(aneks do opracowania nr OT.434.21.2017)

Data ukończenia: 4.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Biogen Netherlands B.V., Sanofi-Aventis Groupe, Novartis Europharm Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Biogen Netherlands B.V., Sanofi-Aventis Groupe, Novartis Europharm Limited 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Opinie eksperckie .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
4.2. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	8
4.2.1. Fumaran dimetylu .....	8
4.2.2. Teryflunomid .....	8
4.2.3. Peginterferonu beta-1a .....	8
<b>5. Liczebność populacji docelowej oraz wydatki NFZ .....</b>	<b>9</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>14</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>15</b>
7.1. Wykaz leków refundowanych w programach B.29 i B.46 .....	15
7.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	17

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.434.21.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 152/2017, 153/2017 i 154/2017 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych teryflunomid (tab. powlekane), fumaran dimetylu (kapsułki dojelitowe twarde), peginterferon beta-1a (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. w leczeniu pacjentów w wieku od 12 lat w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 7.1 do niniejszego aneksu. Aktualne programy lekowe B.29 i B.46 dołączono do przekazanych materiałów.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo przedstawiono informację o liczbie pacjentów, wielkości wydatków NFZ związanych z refundacją ocenianych substancji we wskazaniu *off-label* oraz opinię prof. dr hab. n. med. Ewy Emich-Widery, Konsultant Krajowej w dz. neurologii dziecięcej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku (lista patrz opracowanie OT.434.21.2017, s. 23). W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła strony organizacji HTA oraz podmiotów działających w dziedzinie ochrony zdrowia. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google z zastosowaniem słów kluczowych związanych z ocenianymi substancjami i wskazaniem.

Odnaleziono jeden nowy dokument NHS 2019, w którym zamieszczono informację (s. 3), że terapie modyfikujące przebieg choroby (DMTs) mogą być zastosowane u dzieci jedynie w przypadku gdy:

- są zarejestrowane do stosowania u dzieci lub
- gdy mają rozpoznaną zalecaną dawkę, którą można zastosować u dzieci (podaną np. przez British National Formulary) lub
- gdy dziecko jest w wieku dojrzewania (leczenie dzieci w okresie dojrzewania z SM powinno odbywać się w specjalistycznych ośrodkach).

Źródło: NHS 2019

### 3. Opinie eksperckie

W dniu 1.04.2020 r. wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinię prof. dr. hab. n. med. Ewy Emich-Widery, Konsultant Krajowej w dz. neurologii dziecięcej. Poniżej zamieszczono niektóre odpowiedzi prof. Ewy Emich-Widery. Pełna treść opinii znajduje się w materiałach załączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć, że przywołana ekspert kliniczna nie miała uwag do ocenianego programu lekowego („brak uwag”).

Pytanie: *Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?*

Niewystarczająca skuteczność, zła tolerancja, częstość podawania, źle akceptowana droga podania

Pytanie: *Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?*

Wdrażanie coraz nowych, sprawdzonych leków o korzystnym profilu skuteczności i bezpieczeństwa oraz przyjaznej drodze podania. Intensywna obowiązkowa edukacja pacjentów, aby rygorystycznie stosowali zalecony schemat leczenia i prowadzili właściwy do indywidualnego stanu zdrowia i potrzeb tryb życia. Konieczne są dodatkowe środki w programie lekowym na diagnostykępsychologiczną oraz zapis w programie, że ośrodek musi zapewniać psychologa do wykonania programu. Badania ostatnich lat wykazują postępujący charakter zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z SM (Sumowski i wsp. 2018). Wczesne rozpoznanie tych zaburzeń u dzieci i włączenie odpowiedniego leczenia może znacząco poprawić jakość życia pacjentów i zmniejszyć ich niepełnosprawność (Julian i wsp. 2013, Yeshokumar i wsp. 2017).

Pytanie: *Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.*

Są opublikowane wyniki badań i metaanalizy wyników w dużych grupach dorosłych pacjentów z SM, które spełniają najwyższe kwalifikacje oceny. Stosowanie właściwych zasad włączania, przestrzeganie przeciwwskazań i monitoring (kliniczny, badania laboratoryjne i obrazowe) wydaje się minimalizować zagrożenia

Pytanie: *Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii?*

Należy zauważyć, że potencjalne działanie niepożądane u niektórych pacjentów mogą być poważne, a zatem właściwym jest przyjęcie założenia, że stosowanie nie będzie pochopne i będzie zgodne z protokołem podawania zalecanym w programie.

Pytanie: *Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?*

Brak skuteczności leków I rzutu i brak przeciwwskazań do stosowania opiniowanych, zwłaszcza jeśli dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia i pogorszenia funkcji poznawczych.

Pytanie: *Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?*

Tak jeśli mają wyraźne przeciwwskazania określone w programie.

Pytanie: *Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?*

Obecne doniesienia dotyczą przede wszystkim dorosłych. W dostępnych publikacjach prezentowane są jedynie wyniki zastosowania przez 6 miesięcy u 22 pacjentów dimetylu fumaranu. Można mieć nadzieję, że wkrótce zostaną opublikowane wyniki badania Terikids dotyczące Teriflunomidu.

Źródło: opinia ekspercka prof. dr hab. n. med Ewy Emich-Widery, Konsultant Krajowej w dz. neurologii dziecięcej

## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających teryflunomid, fumaran dimetylu lub peginterferon beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów w wieku 12-18 lat. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23-24.04.2020 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.01.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.434.21.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy.

**Populacja:** pacjenci ze stwardnieniem rozsianym w wieku 12-18 lat

**Interwencja:** teryflunomid, fumaran dimetylu lub peginterferon beta-1a

**Komparator:** bez ograniczeń

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub peginterferonu beta-1a w analizowanej populacji pacjentów

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA AOTMiT

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 0 do niniejszego opracowania.

Odnaleziono przeglądy Krupp 2019 (+ poster), Macaron 2019 i Waubant 2019. W przeglądach nie ujawniono dodatkowych badań niewłączonych do niniejszej aktualizacji przeglądu systematycznego.

## 4.2. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

### 4.2.1. Fumaran dimetylu

#### FOCUS

Do niniejszego opracowania włączono jedno pierwotne badanie 2. fazy FOCUS (Alroughani 2018 + poster), w którym badano skuteczność oraz bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w populacji pacjentów od 10 do 17 r.ż. (n = 22) z pediatrycznych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS – ang. Relapsing-Remitting MS). Okres obserwacji 8 + 24 tygodnie (*baseline* + *on treatment*). Pacjenci otrzymywali fumaran dimetylu od 24 tygodnia obserwacji w dawce 120 mg dwa razy dziennie przez 7 dni, następnie 240 mg dwa razy dziennie w dniach kolejnych. Badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetyczny (MRI – ang. Magnetic Resonance Imaging) wykonano w tygodniu -8., w dniu 0. oraz w tygodniach 16. i 24. Pierwszorzędowym punktem końcowym były nowe lub nowo powiększające się zmiany hiperintensywne na obrazach T2-zależnych pomiędzy pierwszymi i ostatnimi ośmioma tyg. badania. Przed włączeniem do badania u 12 (55%) stosowano inne terapie, najczęściej interferon beta-1a (n = 7, 32%).

20 z 22 włączonych pacjentów ukończyło badanie, 15 włączono do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego. Median długości terapii fumaranem dimetylu wyniosła 172 dni (rozstęp 11-182 dni). Średni wynik (zmiana *on treatment* vs. *baseline*) dla pierwszorzędowego punktu końcowego (def. pkt. końcowego patrz akapit wyżej; n = 15) wyniósł - 7,9 (SE 4,2), mediana - 2,0 (90% CI od - 8,0 do -1,5; p-value = 0,009). Średnia dla pierwszych 8 tyg. obserwacji, podczas których nie podawano fumaranu dimetylu, wyniosła ok. 7,5. Średnia dla okresu leczenia ok. 2,5.

Zdarzenia niepożądane i farmakokinetyka zgodne z danymi dot. fumaranu dimetylu stosowanego w populacji pacjentów dorosłych. Żadnego z poważnych zdarzeń niepożądanych nie zakwalifikowano jako związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu.

Design badania patrz rysunek nr 1 w publikacji Alroughani 2018, wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego rysunek nr 2. Dodatkowo odnaleziono poster dotyczący przedłużonej fazy obserwacji w badaniu FOCUS (Alroughani 2018 poster).

#### CONNECT

Dodatkowo odnaleziono informację o trwającym badaniu RCT CONNECT (fumaran dimetylu vs. interferon beta-1a; NCT02283853)<sup>1</sup>. Zakończenie zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego zaplanowano na 25.09.2020 r.

### 4.2.2. Teryflunomid

Odnaleziono dwa badania obserwacyjne opisane w trzech publikacjach Baroncini 2018, Krysko 2020 i Krysko 2018. W badaniu Baroncini 2018 nie podawano jednak wyników w podziale na substancje czynne, natomiast w publikacjach Krysko 2020/2018 jedynie 2-3 pacjentów stosowało teryflunomid. Należy zaznaczyć, że odnaleziono informację, że 25.10.2019 r. zakończono zbieranie danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RCT TERIKIDS (teryflunomid vs. placebo; NCT02201108)<sup>2</sup>. Zakończenie badania zaplanowano na 29.09.2021 r.

### 4.2.3. Peginterferonu beta-1a

Nie odnaleziono badań zgodnych z kryteriami włączenia dla peginterferonu beta-1a. Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Plegridy (peginterferonu beta-1a) „to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej. (...) Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki”<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONNECT), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02283853>, 30.04.2020 r.

<sup>2</sup> Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02201108?term=Aubagio>, 30.04.2020 r.

<sup>3</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy, s. 12



## 5. Liczebność populacji docelowej oraz wydatki NFZ

W dniu 21.04.2020 r. wystąpiono do Wydziału Świadczeń AOTMiT z prośbą o udostępnienie danych NFZ dot. ocenianych substancji czynnych. Treść zapytania znajduje się w korespondencji. W dniu 24.04. 2020 r. otrzymano odpowiednie dane NFZ. Na podstawie otrzymanych danych przygotowano zestawienie liczby pacjentów w wieku 12-18 lat oraz rozliczonych kosztów NFZ ponoszonych w związku z refundacją substancji czynnych z związku z leczeniem tych pacjentów w ramach programów lekowych B.29 i B.46, tj. odpowiednio „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

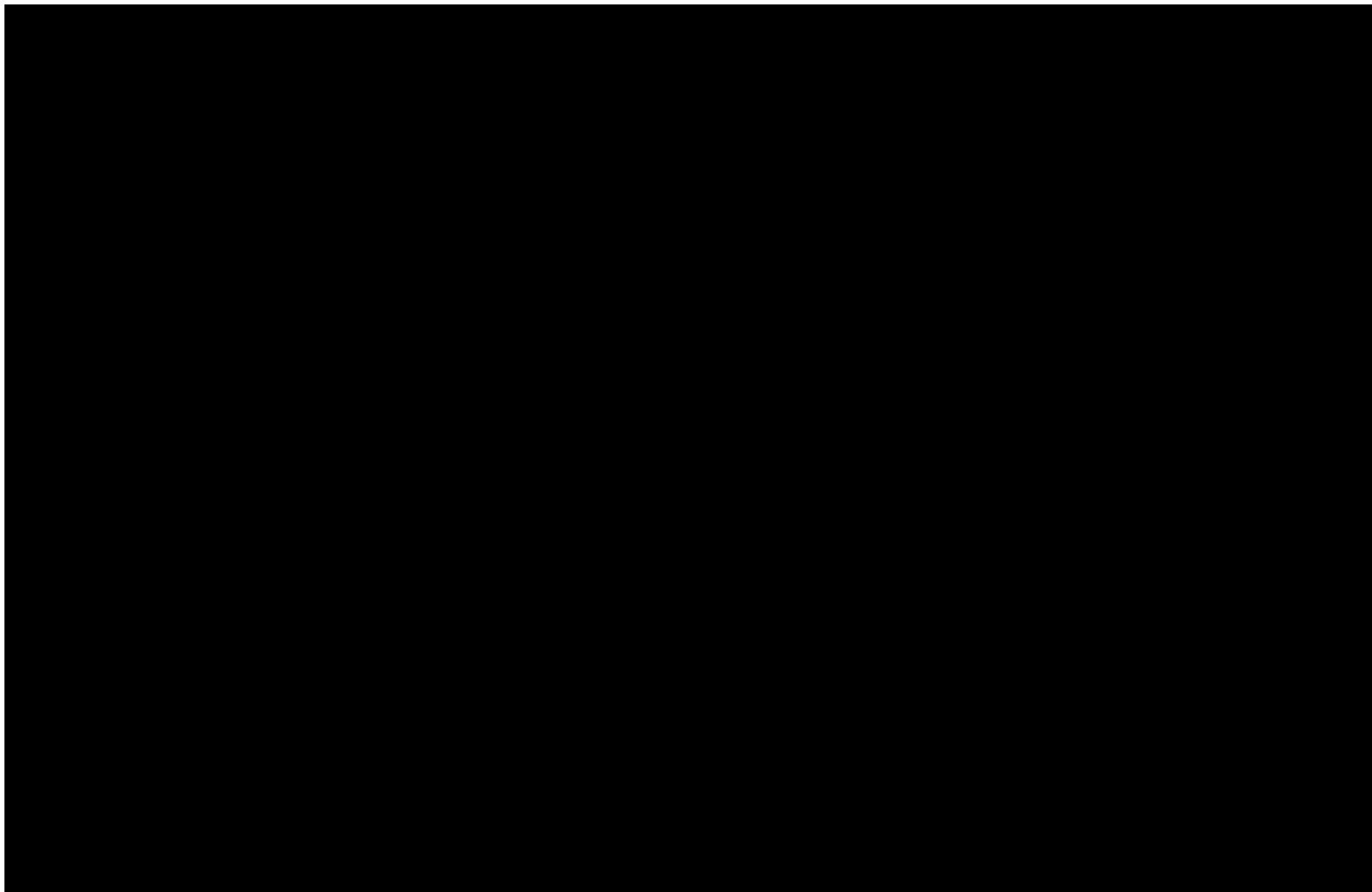
### UWAGA, prezentowane dane NFZ:

- obejmują okres od stycznia 2014 do czerwca 2019, tj. wydatki i liczby pacjentów prezentowane na wykresach poniżej dot. jedynie pierwszej połowy roku 2019,
- dotyczą pacjentów, którzy ukończyli od 12 do 18 lat w roku podania leku, tj. także pacjentów dorosłych oraz dzieci poniżej 12 lat – dane obejmują zatem produkty lecznicze refundowane obecnie wyłącznie u dorosłych, w szczególności lek Gilenya (fingolimod),
- mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS – dot. RSS, które nie wpływają na rozliczenia pomiędzy świadczeniodawcą i NFZ.

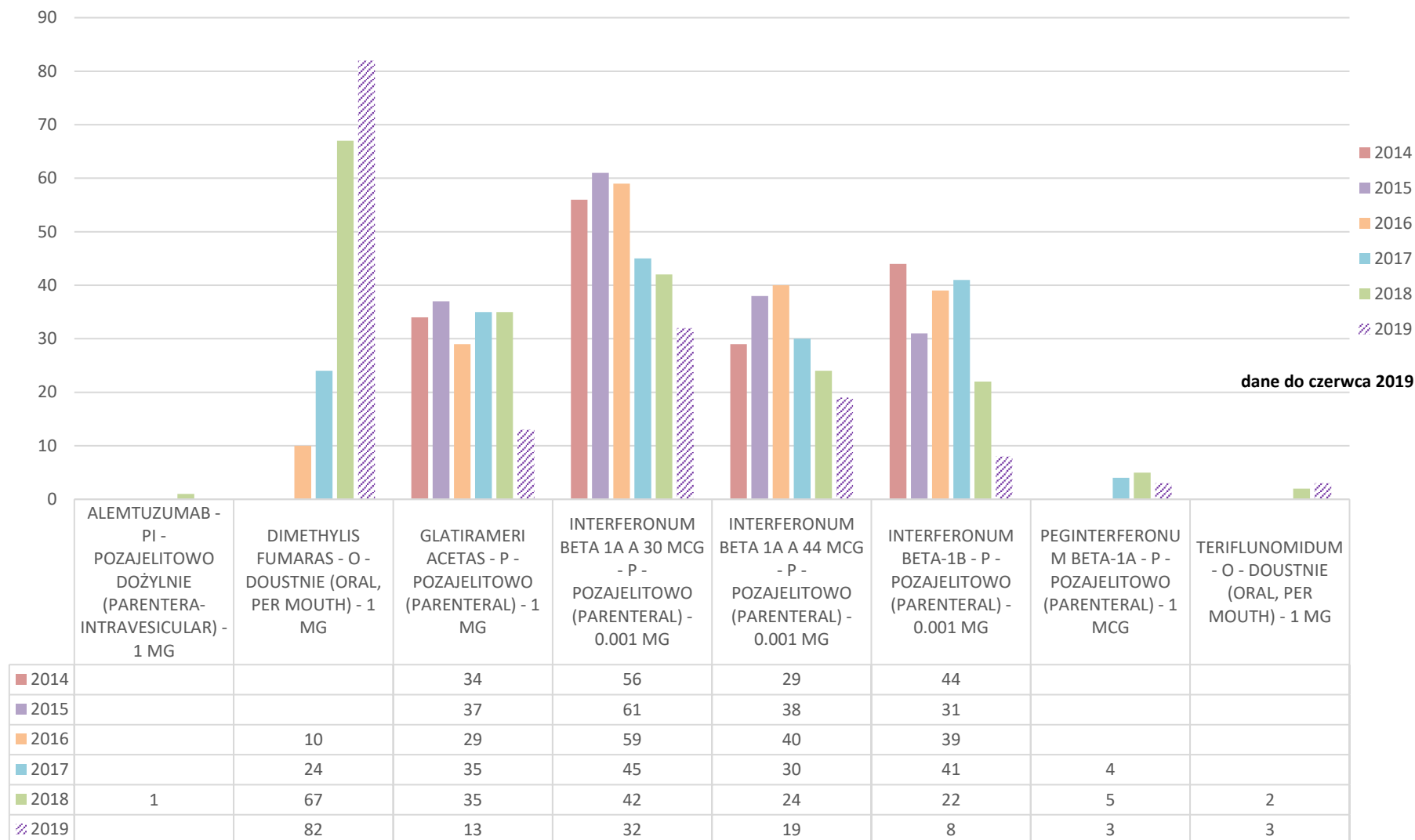
Ponadto należy zaznaczyć, że płatnik publiczny ponosi także koszty związane z hospitalizacjami, wizytami ambulatoryjnymi oraz diagnostyką w ramach ww. programów lekowych. Koszty te nie różnią się pomiędzy programami. Szczegółowe dane kosztowe zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Koszty NFZ związane z wykonaniem programów B.29 i B.46**

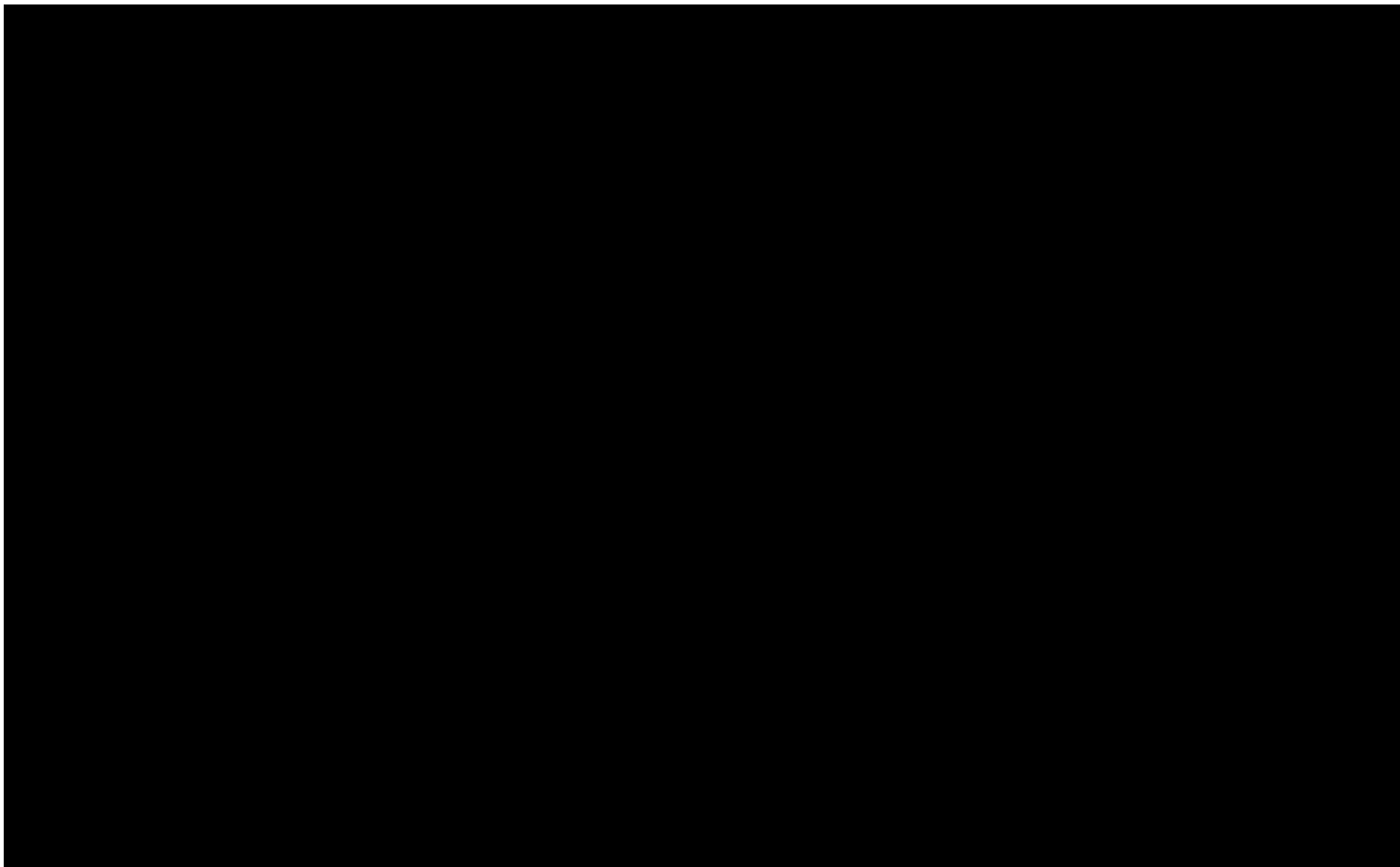
Nazwa świadczenia	Koszt w pkt.	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	Załączniki do zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 Załącznik nr 1
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	
Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	
		Załączniki do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Załącznik nr 1k
Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny w pkt.	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00	Załączniki do zarządzenia Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 Załącznik nr 2  Załączniki do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. Załącznik nr 1l



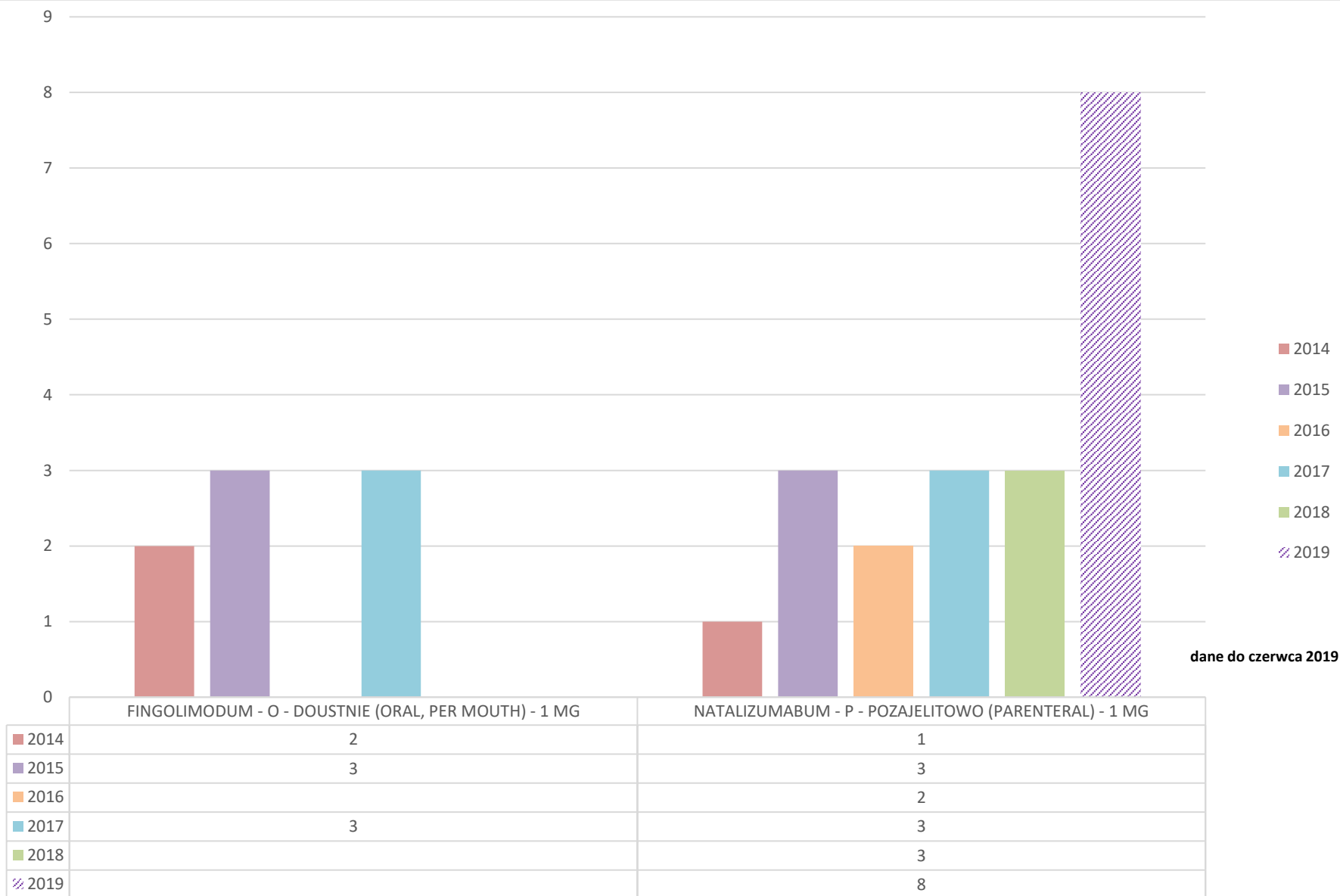
**Rysunek 1. Koszt substancji czynnych dotyczące pacjentów w wieku 12-18 lat w ramach programu B.29**



Rysunek 2. Liczba pacjentów w wieku 12-18 lat leczonych w ramach programu B.29



**Rysunek 3. Koszt substancji czynnych dotyczące pacjentów w wieku 12-18 lat w ramach programu B.46**



Rysunek 4. Liczba pacjentów w wieku 12-18 lat leczonych w ramach programu B.46

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Alroughani 2018 Alroughani R., R. Das et al., Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS), *Pediatric Neurology*, VOLUME 83, P19-24, JUNE 01, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007>
- Alroughani 2018 poster Alroughani R., P. Huppke et al., Long-term safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A long-term extension of the FOCUS study, *Multiple Sclerosis Journal. Conference: 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS 2019. Sweden. 25 (Supplement 2) (pp 147-148)*, 2019. Date of Publication: September 2019
- Baroncini 2018 Baroncini D., M. Zaffaroni et al., Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study, *Multiple Sclerosis Journal* Volume: 25 issue: 3, page(s): 399-407, DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518754364>
- Krupp 2019 Krupp L., M. Vieira et al., Systematic literature review on the effectiveness and safety of treatments in paediatric multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal. Conference: 7th Joint ECTRIMS- ACTRIMS, MSPARIS2017. France. 23 (3 Supplement 1) (pp 445-446)*, 2017. Date of Publication: October 2017, DOI: 10.1177/0883073819855592
- Krupp 2019 poster Vieira M., *ECTRIMS Online Library. 10/27/17; 200518; P863*
- Krysko 2020 Krysko K., Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric MS, *Annals of neurology*. (no pagination), 2020. Date of Publication: 08 Apr 2020
- Krysko 2018 Krysko K., Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US, *Neurology*. 91 (19) (pp E1778-E1787), 2018. Date of Publication: 2018
- Macaron 2019 Macaron M., J. Feng et al., Newer Treatment Approaches in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis, *Current Treatment Options in Neurology* volume 21, Article number: 50 (2019), DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0592-z>
- Waubant 2019 Waubant E., B. Banwell et al., Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS, *Neurology* 2019;92:e2538-e2549. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007572

### Rekomendacje kliniczne

- NHS 2019 Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies, National Health Service England 4.09.2018, updated 8.03.2019

### Pozostałe publikacje

- Program B.29 Załącznik B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- Program B.46 Załącznik B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- OT.434.21.2017 *Teryflunomid, fumaran dimetylu, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru w stwardnieniu rozsianym. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”*, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 8.06.2017

## 7. Załączniki

### 7.1. Wykaz leków refundowanych w programach B.29 i B.46

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.29 z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	1160.0, Alemtuzumab	33883,92	33883,92
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1145.0, Fumaran dimetylu	1276,88	638,87
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452		5110,94	5110,94
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	05909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3969,00	2863,35
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382		3685,50	2454,30
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	05909991282882		2863,35	2863,35
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926		2551,50	2454,30
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3572,10	3572,10
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407		3572,10	3572,10
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4205,24	4205,24
	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497		4205,24	4205,24
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	05909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	2863,35	2863,35

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3750,71	3750,71
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113		3750,71	3750,71
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970		3750,71	2355,45
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201		3750,71	2355,45
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 tabl.	05909991088170	1159.0, Teryflunomid	3276,13	3276,13

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.46 z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Cladribinum	Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	1200.0, Kladybina	10370,43	10370,43
	Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348		41481,72	41481,72
	Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355		62222,58	62222,58
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	1105.0, Fingolimod	7128,89	7128,89
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	1116.0, Natalizumab	6686,06	6686,06
Ocrelizumabum	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	1201.0, Okrelizumab	23624,62	23624,62



## 7.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania 23.04.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) Filters: Publication date from 2017/01/01	121
#2	Search (((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) Filters: Publication date from 2017/01/01	17
#3	Search (Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) Filters: Publication date from 2017/01/01	4
#4	Search (((Adolescents[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen\$[Title/Abstract] OR Teenager\$[Title/Abstract] OR Youth\$[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent\$"[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent\$"[Title/Abstract])))	282874
#5	Search (((((((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND (((Adolescents[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen\$[Title/Abstract] OR Teenager\$[Title/Abstract] OR Youth\$[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent\$"[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent\$"[Title/Abstract])))	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search (((((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND (((Adolescents[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen\$[Title/Abstract] OR Teenager\$[Title/Abstract] OR Youth\$[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent\$"[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent\$"[Title/Abstract])))	0
#7	Search (((Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND (((Adolescents[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen\$[Title/Abstract] OR Teenager\$[Title/Abstract] OR Youth\$[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent\$"[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent\$"[Title/Abstract])))	0
#8	Search (((((((Search (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR (((((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) AND (((Adolescents[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen\$[Title/Abstract] OR Teenager\$[Title/Abstract] OR Youth\$[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent\$"[Title/Abstract] OR "Adolescent\$, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent\$"[Title/Abstract])))	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	<p>Search (((((Search ((((((Multiple Sclerosis[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR (((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((Multiple Sclerosis[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] )))</p>	134
#10	<p>Search (((((Search ((((((Multiple Sclerosis[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR (((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((Multiple Sclerosis[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND (((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Child: birth-18 years</p>	6

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	<p>Search (((((Search ((((((Multiple Sclerosis[Mesh] OR multiple sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract] OR PLEGRIDY[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months</p>	6
#12	<p>Search (((((Search ((((((Multiple Sclerosis"[Mesh] OR multiple sclerosis[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract] OR PLEGRIDY[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((Multiple Sclerosis"[Mesh] OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract] OR MS[Title/Abstract] OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract])) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh] OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))) OR ((((((Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract] AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years</p>	6

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	<p>Search (((((Search ((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years</p>	6
#14	<p>Search (((((Search ((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR multiple sclerosis[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract])) AND ((("teriflunomide" [Supplementary Concept]) OR teriflunomide[Title/Abstract])) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((("peginterferon beta-1a" [Supplementary Concept]) OR peginterferon beta-1a[Title/Abstract]) OR PLEGRIDY[Title/Abstract]) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) OR ((((((("Multiple Sclerosis"[Mesh]) OR Sclerosis, Multiple[Title/Abstract]) OR MS[Title/Abstract]) OR Multiple Sclerosis[Title/Abstract]) AND ((("Dimethyl Fumarate"[Mesh]) OR Dimethyl fumarate[Title/Abstract])) AND ((((((("Review" [Publication Type]) OR ((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract])))) OR ((((((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) AND ( "2017/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat] ))) Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years; Adolescent: 13-18 years; Young Adult: 19-24 years</p>	11



**Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 24.04.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Multiple Sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9620
#2	Sclerosis, Multiple:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9645
#3	MS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17225
#4	#1 or #2 or #3	21362
#5	peginterferon beta-1a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	104
#6	PLEGRIDY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#7	#5 or #6	107
#8	teriflunomide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	253
#9	Dimethyl Fumarate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	383
#10	#4 and #7	104
#11	#4 and #8	232
#12	#4 and #9	327
#13	#7 or #8 or #9	717
#14	#13 and #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2007 to present	636
#15	MeSH descriptor: [Review] explode all trees	2
#16	(review):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72561
#17	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	119
#18	("randomised control trial"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	461712
#19	#15 or #16	72561
#20	#17 or #18	461712
#21	#19 or #20	487998
#22	#14 and #21	167
#23	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	2623
#24	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	137479
#25	#23 or #24	137479
#26	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	101062
#27	(adolescent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	130042
#28	#26 or #27	130042
#29	#25 or #28	223045
#30	#22 and #29	9

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania 24.04.2020 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	multiple sclerosis.ab,kw,ti.	115104
2	Sclerosis, Multiple.ab,kw,ti.	318
3	MS.ab,kw,ti.	465309
4	1 or 2 or 3	512809
5	exp teriflunomide/	2751
6	teriflunomide.ab,kw,ti.	1337
7	5 or 6	2815
8	peginterferon beta-1a.ab,kw,ti.	187
9	PLEGRIDY.ab,kw,ti.	17
10	8 or 9	199
11	exp fumaric acid dimethyl ester/	3774
12	Dimethyl Fumarate.ab,kw,ti.	2265
13	11 or 12	3952
14	4 and 7	2106
15	4 and 10	188
16	4 and 13	2936
17	14 or 15 or 16	4024
18	exp "systematic review"/	241477
19	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	270967
20	18 or 19	352355
21	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	786599
22	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5942371
23	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	10549036
24	21 or 22 or 23	13353999
25	20 or 24	13479851
26	17 and 25	2394
27	26 and 2007:2020.(sa_year).	2384
28	exp adolescent/	1498413
29	exp child/	2573647
30	27 and 28	46
31	27 and 29	74
32	30 or 31	97
33	exp young adult/	341144
34	27 and 33	78
35	30 or 31 or 34	171