

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Mayzent<sup>®</sup> (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego  
z aktywnością choroby

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 kwietnia 2020 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie .....	17
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	22
2.5 Obraz kliniczny.....	23
2.6 Epidemiologia .....	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	28
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	34
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	35
2.10 Leczenie stwardnienia rozsianego.....	38
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	42
2.10.1.1 <i>Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)</i> .....	42
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	43
2.10.2.1 <i>The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> oraz <i>The European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)</i> .....	43
2.10.2.2 <i>American Academy of Neurology (AAN)</i> .....	44
2.10.2.3 <i>Association of British Neurologists (ABN)</i> .....	45
2.10.2.4 <i>National Health Service (NHS)</i> .....	45
2.10.2.5 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> .....	46
2.10.2.6 <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</i> .....	46
2.10.2.7 <i>Haute Autorite de Sante (HAS)</i> .....	47
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	47
2.10.4 Aktualny sposób finansowania w Polsce .....	49
3 Wybór populacji docelowej.....	51
4 Opis ocenianej interwencji – Mayzent® (siponimod) .....	53

---

4.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	54
4.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	63
5	Przegląd rekomendacji agencji HTA .....	64
5.1	Rekomendacje AOTMiT .....	64
5.2	Rekomendacje zagraniczne .....	64
5.2.1	Ocena EUnetHTA.....	66
6	Dobór komparatorów.....	70
7	Dobór punktów końcowych .....	73
8	Zakres analiz.....	75
8.1	Analiza kliniczna.....	75
8.2	Analiza ekonomiczna .....	77
8.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	78
9	Załączniki.....	80
9.1	Opis skal.....	80
9.1.1	EDSS .....	80
9.1.2	MSQoL-54 .....	83
9.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego.....	84
9.3	Aktualnie obowiązujące programy lekowe .....	88
9.4	Wnioskowany program lekowy.....	123
9.5	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	127
	Spis Tabel.....	128
	Spis Wykresów .....	129
	Piśmiennictwo .....	129

## Wykaz skrótów

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ABN	<i>Association of British Neurologists</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Średnioroczna częstość rzutów (z ang. <i>Annual-Relapsed Rate</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BNO	Bliżej nieokreślone
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDP	Utrwalona progresja niepełnosprawności (z ang. <i>Confirmed Disability Progression</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. <i>Cerebrospinal Fluid</i> )
DGN	<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
DIS	Rozsianie w przestrzeni (z ang. <i>Dissemination in Space</i> )
DIT	Rozsianie w czasie (z ang. <i>Dissemination in Time</i> )
DMT	Terapie modyfikującej przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
EC-TRIMS/EAN	<i>The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis/The European Academy of Neurology</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTLV	Ludzki wirus limfotropowy T (z ang. <i>Human T-Cell Lymphoma Virus</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )

MSIF	<i>Multiple Sclerosis International Federation</i>
MSSSA	<i>Multiple Sclerosis Society South Africa</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PPMS	Pierwotnie postępująca postać choroby (z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
PRMS	Postępująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RPMS	Rzutowo-postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Relapsing-Progressive Multiple Sclerosis</i> )
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać choroby (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
SELS	Wolno rozszerzające się zmiany (z ang. <i>Slowly Expanding Lesions</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPMS	Wtórnie postępująca postać choroby (z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
SSNSGDD	<i>Spanish Society of Neurology Study Group for Demyelinating Disease</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych chorych z wtórną postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), z chorobą aktywną w ocenie klinicznej lub radiologicznej, w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii.

Wyróżnia się trzy podstawowe postaci choroby: postać rzutowo-remisyjna, **wtórnie postępująca** oraz pierwotnie postępująca. Przedmiotem niniejszego raportu jest wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegająca z narastającą niepełnosprawnością i możliwością wystąpienia nakładających się rzutów choroby.

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego stawia się na podstawie aktualnych kryteriów McDonald z 2017 roku uwzględniających rozsianie w czasie i przestrzeni. W procesie diagnostycznym MS należy uwzględnić obecność rzutów oraz zmian w badaniu obrazowym MRI. Rozpoznanie wtórnie postępującej postaci choroby nie rzadko sprawia istotne problemy lekarzom

praktykom, ponieważ często po rzucie nie dochodzi do pełnej rekonwalescencji, a niesprawność może być większa niż w okresie sprzed rzutu, co może sugerować SPMS. W przypadku SPMS obserwuje się postępującą niesprawność, niezależną od nakładających się rzutów choroby.

Rokowanie w MS jest zmienne i zależy od postaci choroby. SPMS cechuje się niekorzystną prognozą.

Wśród objawów klinicznych stwardnienia rozsianego wyróżnia się możliwość pojawienia się zaburzeń widzenia, objawów piramidowych, mózdkowych, zaburzeń czucia, przewlekłych dolegliwości bólowych, zaburzeń czynności poznawczych, zaburzeń psychicznych, zmęczenia, zaburzeń oddawania moczu i stolca oraz czynności seksualnych.

Rozpowszechnienie MS na świecie jest różnorodne i zależy od szerokości geograficznej. Szacuje się, że na świecie jest około 2 500 000 osób z diagnozą MS, z czego 85% ma postać RRMS, która w zdecydowanej większości przejdzie w formę wtórnie postępującą po około 10-20 latach. Wysoki współczynnik chorobowości na SPMS odnotowuje się w Wielkiej Brytanii – 57,8:100 000. Z kolei, niski w Hiszpani – 10,9:100 000. W Polsce wskaźnik zachorowalności na stwardnienie rozsiane wynosi około 40-60:100 000. Przyjmuje się, że rocznie odnotowuje się około 2000 nowych zachorowań.

Stwardnienie rozsiane rozpoczyna się zazwyczaj w młodym wieku, co oznacza, że nierzadko jest przyczyną długotrwałej niezdolności do pracy. Wykazano, że opieka nad pacjentem z MS odgrywa istotną rolę w kontekście budżetu państwa. Pacjenci w gorszym stanie zdrowotnym wymagają większej pomocy medycznej i farma-

kologicznej wynikającej z postępującej niepełnosprawności. Oszacowano, że całkowite roczne koszty leczenia chorych z SPMS wahają się od 30 000 do ponad 50 000 € i są wyższe niż koszty leczenia RRMS, przy czym odsetek przeznaczony na leczenie farmakologiczne jest znacznie niższy w postaci postępującej.

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia. W porównaniu do chorych z RRMS, diagnoza SPMS jest bardziej obciążająca, prezentując cięższy przebieg choroby, przy jednoczesnym braku skutecznego leczenia.

## Praktyka kliniczna

Postępowanie z pacjentami z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego jest kompleksowe i nierzadko wymaga współpracy wielospecjalistycznej. Terapia obejmuje leczenie objawowe, leczenie rzutu choroby oraz leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby. Terapie ukierunkowane na zahamowanie aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej oraz poprawę jakości życia dotyczą zastosowania terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT). DMT wpływają na naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. Wśród leków zaliczanych do tej grupy leków wyróżnia się: interferon- $\beta$ , fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybinę i siponimod

Leczenie modyfikujące przebieg choroby u chorych z RRMS osiągnęło znaczną skuteczność, wobec powyższego większość z terapii jest dedykowana pacjentom z tą postacią choroby. W przypadku chorych z wtórnie postępującą

postacią choroby leczenie jest bardzo ograniczone a korzyści terapeutyczne w wielu przypadkach są wątpliwe. Zgodnie z zaleceniami większości ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych w terapii SPMS wyróżnia przede wszystkim możliwość zastosowania interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b, a także mitoksantronu. Należy jednak mieć na uwadze brak wiarygodnych badań wskazujących na jednoznaczną skuteczność tych leków w leczeniu pacjentów z SPMS oraz towarzyszące im zdarzenia niepożądane (np. kardiotoxyczność w przypadku mitoksantronu).

## Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent (siponimod) oparto na zapisach w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz wnioskowanego programu lekowego i obejmuje ona dorosłych chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, aktywną klinicznie lub radiologicznie, z udokumentowaną progresją EDSS oraz aktualną wartością w przedziale od 3,0 do 6,5 punktów.

## Opis ocenianej interwencji

Siponimod stanowi doustny, selektywny modulator receptorów S1P (z ang. *sphingosine-1-phosphate*). Antagonistyczne działanie na te receptory powoduje zahamowanie przechodzenia limfocytów z tkanek limfoidalnych oraz zapobiega recyrkulacji obwodowych limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Siponimod z łatwością przekracza barierę krew-mózg. Badania kliniczne wskazują na korzyści z jego zastosowania w zakresie prewencji neurodegeneracji synaptycznej i promocji remielinizacji w OUN



## Dobór komparatorów

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną siponimod jest jedynym lekiem z udowodnioną skutecznością w kontekście opóźnienia progresji niepełnosprawności, zarejestrowanym we wskazaniu SPMS z aktywną chorobą w ocenie klinicznej lub radiologicznej. Wobec braku alternatywnej opcji terapeutycznej rekomendowanej w ocenianym wskazaniu, która byłaby refundowana w Polsce i stanowiła aktualny standard leczenia, za komparator dla ocenianej interwencji w analizach przyjęto **najlepszą terapię podtrzymującą** (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, dodatkowo stosowane w badaniach RCT celem zaślepienia interwencji.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci dorośli ( $\geq 18$  rż), wcześniejsze rozpoznanie postaci RRMS w oparciu o aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, rozpoznanie SPMS oparte na aktualnych kryteriach Lublina, aktywnej klinicznie lub radiologicznie, EDSS 3,0-6,5, udokumentowana progresja EDSS wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS  $< 6,0$  lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS  $\geq 6$
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – siponimod 2 mg w postaci doustnej tabletki raz dziennie
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza terapia podtrzymująca/placebo
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – progresja niepełnosprawności według EDSS utrzymująca się przez przynajmniej 3 lub 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6), średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR), czas do wystąpienia rzutu choroby, czas do pogorszenia o przynajmniej 20% wyniku testu T25FW, zmiana wyniku skali MSWS-12, zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, liczba nowych lub powiększających się ognisk chorobowych w obrazie T2, liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 (T1 Gd+), zmiana objętości mózgu (w tym zmiany objętości istoty szarej i wzgórza), ocena zaburzeń funkcji poznawczych (skale SDMT, PASAT, BMVTR), czas do progresji EDSS  $\geq 7$  punktów, ocena złożonego punktu

końcowego uwzględniającego sprawność fizyczną i poznawczą pacjenta (CEP)

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia, badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające siponimod stosowany w leczeniu docelowej populacji chorych

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku

zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny

zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Mayzent jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Mayzent w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Mayzent. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne czę-

stości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Mayzent® (siponimod) w leczeniu dorosłych chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)

Stwardnienie rozsiane (MS, z ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii (Członkowska 2019).

Wg Międzynarodowej Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotny ICD-10 stwardnienie rozsiane należy do grupy chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego i oznaczone jest kodem G35 (ICD-10 2016). W tabeli poniżej szczegółowo przedstawiono podział chorób demielinizacyjnych OUN wg ICD-10.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (ICD-10 2016).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>G35</b>	<b>Stwardnienie rozsiane</b> (BNO, pnia mózgu, rdzenia kręgowego, rozsiane, uogólnione)
G36	Inne rozsiane procesy demielinizacyjne o ostrym przebiegu
G37	Inne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego

BNO bliżej nieokreślone.

Wg zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 stwardnienie rozsiane jest opatrzone kodem 8A40 (ICD-11 2019).

Stwardnienie rozsiane charakteryzuje się dwoma klinicznymi manifestacjami: rzutami choroby i postępującą niepełnosprawnością. Na podstawie konstelacji powyższych dwóch cech wyróżnia się podstawowe postaci MS (Rzepiński 2019):

- **postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)** – cechuje się miejscowym zapaleniem w początkowej fazie choroby, po której dochodzi do progresji neurodegeneracyjnej;
- **postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (SPMS, z ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)** – wywodzi się z RRMS, narastanie niepełnosprawności w tej postaci doprowadza do niecałkowitej rekonwalescencji pomiędzy rzutami, co daje początek postaci SPMS;
- **postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (PPMS, z ang. Primary Progressive Multiple Sclerosis)** – neurodegeneracja jest obserwowana od samego początku choroby.

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące głównych postaci MS.

Tabela 2. Charakterystyka głównych postaci stwardnienia rozsianego (Lublin 1996, Lublin 2014, Tremlett 2008, Scalfari 2014).

Postać	Charakterystyka
Rzutowo-remisyjna (RRMS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 85% pacjentów z MS</li> <li>▪ rzuty choroby w ciągu dni/miesiący</li> <li>▪ zazwyczaj związane z okresami częściowej/całkowitej poprawy sprawności pomiędzy rzutami</li> </ul>
Wtórnie (SPMS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ większość pacjentów z początkowym RRMS przechodzi w ciągu 10-25 lat w SPMS</li> <li>▪ nieodwracalna progresja niesprawności, niezależnie od rzutów choroby</li> <li>▪ odsetek nakładających się rzutów ostatecznie maleje. Skracają się okresy stabilności i <i>plateau</i> w progresji choroby</li> </ul>
Postępująca	
Pierwotnie (PPMS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10-15% pacjentów z MS</li> <li>▪ &gt; 1 rok potwierdzonej progresji choroby z okazjonalnymi fazami <i>plateau</i> i okresowymi poprawami</li> <li>▪ nieodwracalna progresja niesprawności, niezależna od rzutów choroby</li> </ul>

Poszczególne postaci stwardnienia rozsianego ocenia się również pod względem aktywności i progresji choroby. Aktywność choroby jest określana za pomocą rzutów klinicznych lub zmian w MRI. Postać aktywną MS definiuje się jako występowanie rzutów choroby, ostrych lub podostrych epizodów charakteryzujących się pojawieniem się nowych (lub pogorszeniem występujących wcześniej) zaburzeń neurologicznych z okresami poprawy pomiędzy epizodami. Obecności rzutu nie może towarzyszyć gorączka ani infekcja. W przypadku postępującej postaci stwardnienia rozsianego wskaźnikiem aktywnej choroby jest pojawienie się nowych lub znaczne powiększenie istniejących zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego. Niespełnienie powyższych warunków świadczy o występowaniu postaci nieaktywnej (Lublin 2014). Progresja choroby jest parametrem niepełnosprawności niezależnym od rzutów choroby (Olek 2019).

**Rzutem choroby** nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające  $\geq 24$  h i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  pkt w skali EDSS. Konieczne jest wykluczenie współwystępującej gorączki czy infekcji (Członkowska 2019, PTN 2016).

Przedmiotem niniejszego dokumentu jest **wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego** (SPMS).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia schorzenia nie jest do końca wyjaśniona. Wydaje się, że podłoże choroby stanowi proces zapalny i destrukcja włókien nerwowych. Wraz z czasem trwania choroby zdolność do naprawy uszkodzeń mieliny zostaje utracona, doprowadzając do ekspozycji aksonu i podatności na uszkodzenia. Obrażenia aksonów uniemożliwiają prawidłowe przekazywanie sygnałów do otaczających neuronów. Komórki nerwowe, dzięki swojej neuroplastyczności, są zdolne poniekąd przywrócić prawidłowe funkcjonowanie neuronów, jednak wraz z czasem trwania schorzenia dochodzi do postępującej i trwałej utraty funkcji i pogłębienia objawów MS (MSTrust 2018a).

W przypadku postaci RRMS głównym procesem odpowiadającym za rozwój choroby jest aktywna demielinizacja związana z mechanizmem zapalnym oraz uszkodzeniem bariery krew-mózg. W fazie postępującej stwardnienia rozsianego obserwuje się przede wszystkim neurodegenerację na podłożu łagodnego do umiarkowanego procesu zapalnego (Shirani 2016).

Pomimo tego, że przyczyna stwardnienia rozsianego nie jest do końca poznana, uważa się, że choroba jest wieloczynnikowa, a jej ostateczny rozwój jest spowodowany interakcją między czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi (Miller 2004, Goodin 2014). W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące czynników ryzyka choroby.

Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego.

Czynnik	Opis
Genetyczne	Większa zapadalność na MS wśród krewnych. Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby u bliźniąt (Miller 2004)
Rasa	Najwyższe ryzyko zaobserwowano wśród osób rasy białej, a najniższe wśród Indian Amerykańskich, Azjatów, Lapończyków, Eskimosów oraz ludności rasy czarnej (Kozubski 2004)
Płeć	Większa predyspozycja wystąpienia u kobiet (Humańska 2013)
Środowiskowe	Zwiększone ryzyko wystąpienia choroby w związku z infekcją, paleniem tytoniu oraz poziomem witaminy D3 (Goodin 2014, Ascherio 2016)



## 2.3 Rozpoznanie

W diagnostyce stwardnienia rozsianego szczególną rolę pełni badanie rezonansu magnetycznego. Metoda ta charakteryzuje się dużą czułością, a przy jej użyciu możliwe jest uwidocznienie ognisk w mózgowiu u około 95% chorych na MS. Zmiany demielinizacyjne widoczne są najlepiej w sekwencji T2 i PD jako zwiększenie intensywności sygnału. Zmiany typowe dla stwardnienia rozsianego mogą być obecne w półkulach mózgu, mózdzku i pniu mózgu, a także ciele modzelowatym i rdzeniu kręgowym (*Bartosik-Psujek 2012*). W ramach diagnostyki stwardnienia rozsianego przeprowadza się także badanie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie potencjałów wywołanych (*Macdonell 2011*). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, z ang. *Cerebrospinal Fluid*) polega na badaniu ogólnym oraz oznaczeniu stężenia immunoglobulin G (IgG) i albumin w celu określenia indeksu IgG (w MS zwykle > 0,7). Ponadto, należy wykazać obecność lub brak prążków oligoklonalnej IgG. W zakresie diagnostyki stwardnienia rozsianego oznaczamy również poziom IgG i obecność prążków oligoklonalnych w surowicy krwi żyłnej. Wykazanie obecności prążków w CSF z równoczesnym brakiem we krwi żyłnej wskazuje na specyficzną dla układu nerwowego reakcję immunologiczną, która jest typowa dla stwardnienia rozsianego (ale nie patognomoniczna) (*Bartosik-Psujek 2012*).

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego ustala się na podstawie zaktualizowanych kryteriów McDonald (2017 r.), które zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria McDonald (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego (*Thompson 2018*).

Objawy kliniczne	Dodatkowe warunki, które muszą być spełnione, aby ustalić rozpoznanie MS
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 rzuty</li> <li>▪ ≥ 2 ogniska potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym</li> </ul>	Nie są wymagane <sup>^</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 rzuty</li> <li>▪ 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym*</li> </ul>	Nie są wymagane <sup>^</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 rzuty</li> <li>▪ 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym</li> </ul>	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazuje na różne lokalizacje zajęcia w OUN lub przez zmiany w MRI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 rzut</li> <li>▪ ≥ 2 ognisk potwierdzonych obiektywnie w badaniu neurologicznym</li> </ul>	Rozsianie czasowe manifestowane przez dodatkowy rzut choroby lub w MRI <b>lub</b> nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 rzut</li> <li>▪ 1 ognisko potwierdzone obiektywnie w badaniu neurologicznym</li> </ul>	Rozsianie lokalizacyjne manifestowane przez dodatkowy rzut choroby wskazuje na różne lokalizacje zajęcia OUN lub przez MRI <b>oraz</b> rozsianie w czasie manifestowane dodatkowym rzutem choroby lub w MRI <b>lub</b> nieprawidłowości w postaci specyficznych prążków oligoklonalnych w PMR

Powyższe kryteria opisują rozszanie w przestrzeni (DIS, z ang. *Dissemination in Space*), ale też odnoszą się do rozszania w czasie (DIT, z ang. *Dissemination in Time*). Kryterium dla wieloogniskowości stanowi wykazanie w badaniu rezonansu magnetycznego obecności przynajmniej jednej zmiany demielinizacyjnej w sekwencji T2 w co najmniej dwóch z czterech lokalizacji typowych dla MS (podkorowo, okołokomorowo, podnamiotowo i w rdzeniu kręgowym) (*Thompson 2018*).

Kryteria wielooczasowości MS oparte są przede wszystkim na obrazowaniu w MRI (*Thompson 2018*):

- jednoczesne pojawienie się zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego i niewykazujących takiego wzmocnienia, lub
- nowa zmiana hiperintensywna w sekwencji T2 lub wzmacniana po kontraście gadolinowym uwidoczniona w kontrolnym MRI w porównaniu z wyjściowym badaniem (*Thompson 2018*).

Nie istnieje jeden test umożliwiający rozpoznanie wtórnie postępującej postaci choroby (*MSTrust 2018a*). Diagnoza SPMS jest zazwyczaj stawiana retrospektywnie na podstawie stopniowego pogarszania się stanu sprawności chorego, po początkowo występującej rzutowo-remisyjnej postaci choroby. Przejście postaci RRMS we wtórnie postępującą cechuje się nieodwracalną progresją niesprawności, niezależną od rzutów choroby, jednak pacjenci z tą postacią wciąż często doświadczają nawracających rzutów (*Lorscheider 2016*).

Postawienie diagnozy wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozszanego stanowi wyzwanie dla lekarzy klinicyistów, dlatego że przebieg MS jest zmienny, a nasilenie objawów może fluktuować z dnia na dzień, co nie zawsze świadczy o progresji, zwłaszcza w przypadku sytuacji szczególnych np. w gorączce i zakażeniach, które mogą pogorszyć objawy MS, niekoniecznie świadcząc o pogorszeniu MS (*MSTrust 2018a*).

W 1996 roku komitet *US National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis* opracował konsensus dotyczący terminologii definiujących postaci stwardnienia rozszanego, w którym wyróżniono kryteria postaci rzutowo-remisyjnej, pierwotnie postępującej, wtórnie postępującej, rzutowo-postępującej oraz postępująco-rzutowej. W tabeli poniżej podsumowano ustalenia ekspertów (*Lublin 1996*).

Tabela 5. Postaci MS wg kryteriów Lublin 1996 (*Lublin 1996*).

Postać MS	Szczegółowe kryteria
<b>Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego</b> (RRMS, z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )	Wyraźnie zdefiniowane rzuty choroby z całkowitym wyleczeniem lub resztkowymi deficytami, okresy pomiędzy rzutami cechują się brakiem postępu choroby. W postaci RRMS występują epizody ostrego pogorszenia funkcji neurologicznych z następującym wyzdrowieniem w różnym stopniu oraz stabilnym przebiegiem pomiędzy kolejnymi rzutami.
<b>Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego</b> (PPMS, z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )	Postać cechująca się progresją choroby od momentu rozpoznania schorzenia z okresowymi fazami <i>plateau</i> oraz epizodami niewielkiej poprawy, ale bez wyraźnych rzutów choroby.
<b>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego</b> (SPMS, z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )	Początkowo przebieg jak w postaci rzutowo-remisyjnej, a następnie progresja choroby z lub bez okresowych rzutów choroby, niewielkich remisji lub faz <i>plateau</i> .
<b>Rzutowo-postępująca postać stwardnienia rozlanego</b> (RPMS, z ang. <i>Relapsing-Progressive Multiple Sclerosis</i> )	Postać cechująca się występowaniem kombinacji rzutów i progresji choroby. Brak konsensusu w zakresie jednoznacznej definicji postaci RPMS.
<b>Postępująco-rzutowa postać stwardnienia rozlanego</b> (PRMS, z ang. <i>Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis</i> )	Choroba postępująca od momentu rozpoznania z wyraźnymi, ostrymi rzutami choroby, z lub bez całkowitego wyleczenia. Okresy pomiędzy kolejnymi rzutami cechują się postępującą progresją choroby.

Powyższe kryteria znalazły zastosowanie w praktyce oraz większości badań klinicznych. Wraz z czasem odnotowano, że określone warunki oparte są na subiektywnych opiniach ekspertów, pozbawione obiektywnej oceny biologicznej. Zasugerowano, że w kryteriach rozpoznania poszczególnych postaci MS przydatne mogą okazać się wyniki obrazowania MRI oraz innych badań biologicznych i markerów surogatowych świadczących o przebiegu choroby. W 2014 roku opublikowano dokument stanowiący aktualizację definicji postaci MS z 1996 r. uwzględniające wpływ nowych doniesień i postępu w kontekście stwardnienia rozlanego. Celem niniejszego dokumentu była modyfikacja terminologii fenotypów MS uwzględniająca opis kliniczny choroby, wyniki badań MRI oraz inne techniki obrazowe, analizy biomarkerów oraz prób neurofizjologicznych (*Lublin 2014*).

Postaci MS wyróżniane w zaktualizowanych kryteriach *Lublin 2014* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Postaci MS wyróżniane w zaktualizowanych kryteriach *Lublin 2014* (*Lublin 2014*).

Postać MS	Kryteria
<b>Zespół klinicznie odosobniony</b> (CIS, z ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )	Pierwsza kliniczna manifestacja choroby prezentująca demielinizację zapalną wskazującą na rozpoznanie MS, ale musi jeszcze spełnić kryteria rozsiania w czasie (DIT)
<b>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego</b> (SPMS, z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )	Początkowo rzutowy przebieg choroby, a następnie postępujące pogorszenie sprawności z lub bez ostrych rzutów choroby.
<b>Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego</b> (PPMS, z ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )	Postać cechująca się postępującą niepełnosprawnością, bez poprzedzających rzutów choroby

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego z aktywnością choroby

Postać MS	Kryteria
<b>Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (RRMS, z ang. <i>Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis</i>)</b>	Postać cechująca się występowaniem rzutów i remisji choroby oraz stabilnego stanu neurologicznego w okresie remisji

DIT rozszanie w czasie (z ang. *Dissemination in Time*).

W opracowaniu podkreślono, że nie istnieją jednoznaczne kryteria kliniczne, radiologiczne, immunologiczne czy patologiczne umożliwiające rozpoznanie momentu przejścia postaci RRMS w SPMS. Przemiana ma zazwyczaj charakter stopniowy (*Lublin 2014*).

Zaktualizowane kryteria *Lublin 2014* uwzględniają główny podział postaci MS na rzutowe i postępujące. Ponadto, zwraca się uwagę na aktywność choroby i progresję niepełnosprawności, które korelują z procesem zapalnym i neurodegeneracyjnym, wpływając na rokowanie i decyzje terapeutyczne. Eksperci definiują aktywność choroby za pomocą klinicznych rzutów choroby i/lub zmian w obrazowaniu MRI (zmiany wzmacniające po gadolinie lub nowe lub powiększające się zmiany T2-zależne). Ocena progresji niepełnosprawności, niezależnie od rzutów choroby, powinna być wykonywana raz w roku. W tym celu sugeruje się użycie skali EDSS ocenianej co 3 lub 6 miesięcy (*Lublin 2014*). W tabeli poniżej podsumowano definicje poszczególnych terminów używanych do opisu fenotypów stwardnienia rozlanego.

Tabela 7. Definicje poszczególnych terminów używane do opisu fenotypów MS (*Lublin 2014*).

Terminologia	Kliniczne	Radiologiczne
<b>Aktywność choroby</b>	Rzuty choroby, ostre lub podostre epizody nowych lub narastające istniejące dysfunkcje neurologiczne z następującym całkowitym lub częściowym wyzdrowieniem przy braku towarzyszącej infekcji lub gorączki	Występowanie T1-hipertensyjnych zmian wzmacniających po kontraście lub nowych lub jednoznacznie powiększających się zmian T2-hipertensyjnych
<b>Progresja choroby</b>	Stale wzrastająca neurologiczna dysfunkcja/niepełnosprawność obiektywnie udokumentowana bez jednoznacznego wyzdrowienia (dopuszcza się pojawienie fluktuacji i faz stabilności choroby)	Zmiany niewystandaryzowane i nieużyteczne do celów określenia fenotypów MS. Możliwe do rozważenia: wzrost liczby i objętości zmian T1-hipotensyjnych, utrata objętości mózgu i zmiany w obrazowaniu tensora dyfuzji
<b>Pogorszenie choroby*</b>	Udokumentowany wzrost dysfunkcji/niepełnosprawności neurologicznej jako efekt rzutu choroby lub progresji	-
<b>Utrwalona progresja lub pogorszenie niepełnosprawności<sup>^</sup></b>	Pogorszenie dysfunkcji neurologicznej potwierdzone w określonym przedziale czasowym (3, 6 lub 12 miesięcy)	-

\* z ang. *worsening disease*;

<sup>^</sup> z ang. *confirmed progression or worsening*.

W tabeli poniżej podsumowano kryteria *Lublin 2014* z uwzględnieniem oceny aktywności choroby i progresji niepełnosprawności.

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego z aktywnością choroby

Tabela 8. Podsumowanie kryteriów *Lublin 2014* z uwzględnieniem oceny aktywności choroby i progresji niepełnosprawności (*Lublin 2014*).

	Postać MS	Fenotyp
Rzutowe	CIS	nieaktywna
		aktywna
	RRMS	nieaktywna
		aktywna
Postępujące	PPMS postępująca progresja niepełnosprawności od momentu rozpoznania choroby	Aktywna z progresją
		Aktywna bez progresji
	SPMS postępująca progresja niepełnosprawności po początkowym rzutowym przebiegu	Nieaktywna z progresją
		Nieaktywna bez progresji (choroba stabilna)

Pomimo oczekiwań, w aktualnie obowiązujących kryteriach *Lublin 2014* nie uwzględniono markerów biologicznych (z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego), które wiarygodnie umożliwiłyby rozróżnienie pomiędzy poszczególnymi podtypami MS (*Lublin 2014*). Należy jednak zwrócić uwagę, że wraz z udoskonaleniem technik obrazowania niektóre z ocenianych w MRI parametrów mogą ułatwić przewidywanie progresji choroby i konwersji postaci rzutowo-remisyjnej we wtórnie postępującą. Wśród markerów MRI świadczących o rozwoju SPMS wyróżnia się objętość zanikową zmiany (z ang. *atrophied lesion volume*). Przydatność tego pomiaru jest związana z jego silniejszą korelacją z niesprawnością kliniczną niż obecność nowych lub powiększających się zmian w mózgu oraz zanik mózgu. Według doniesień naukowych ocena tego pomiaru może stanowić wczesny czynnik predykcyjny progresji niesprawności w ciągu 10 lat. Wśród innych parametrów, które potencjalnie mogą wskazywać na konwersję do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego autorzy najnowszych badań zwracają uwagę na ocenę wolno rozszerzających się zmian (SELS, z ang. *slowly expanding lesions*) w MRI, których obecność może świadczyć o powolnej destrukcji tkanki wynikającej z przewlekłego zapalenia. Podobnie, stwierdzenie wzmocnienia kontrastu przez opony mózgowo-rdzeniowe oraz zmian w rdzeniu kręgowym może nasunąć podejrzenie SPMS (*Tavazzi 2020*).

W przypadku podejrzenia MS w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

- zakażenia: bakteryjne (kiła, borelioza), wirusowe (HIV, HTLV I i II)
- choroby naczyń mózgowych: udar mózgu, układowe zapalenie naczyń, malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, choroby mitochondrialne, choroba Fabry'ego, migrena
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego

- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego
- zmiany zwyrodnieniowe kręgow szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego
- nowotwory
- sarkoidoza
- leukodystrofie genetyczne
- zmiany istoty białej związane z wiekiem
- niedobór witaminy B<sub>12</sub> (Członkowska 2019).

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg MS jest zróżnicowany i trudny do przewidzenia. U ¼ chorych schorzenie postępuje stosunkowo łagodnie jednak szczegółowy przebieg choroby i rokowanie w znacznej mierze zależą od postaci choroby (Członkowska 2019).

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego cechuje się rzadkim lub całkowitym brakiem występowania rzutów choroby z postępującym upośledzeniem sprawności (Kappos 2018). Przebieg SPMS rozpoczyna się od rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego z następującym stopniowym pogorszeniem sprawności chorego z lub bez współwystępujących okresowo rzutów choroby. W przebiegu SPMS obserwuje się również niewielkie remisje objawów oraz fazy stabilne (*plateau*). W zależności od źródła uważa się, że po około 10-20 latach RRMS około 50-75% pacjentów ostatecznie rozwinie postać wtórnie postępującą. Nie wyróżniono jednak jednego specyficznego zdarzenia, które świadczyłoby o przejściu RRMS w SPMS, a rozpoznanie postaci wtórnie postępującej jest zazwyczaj stawiane retrospektywnie po stwierdzeniu narastającej niepełnosprawności niezależnie od rzutów choroby (Olek 2019, DGN 2014, NICE 2014, Kappos 2018, Sand 2014).

Stwardnienie rozsiane cechuje się dużą zmiennością przebiegu, dlatego szczegółowe określenie **rokowania** jest niezwykle trudne. Najlepsze rokowanie stwierdza się u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Rokowanie niepomyślne charakteryzuje postaci pierwotnie i wtórnie postępujące (Członkowska 2019).

Wśród czynników ryzyka odpowiedzialnych za niepomyślne rokowanie wyróżnia się ponadto: płeć męska, zachorowanie po 40 rż, wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby (Członkowska 2019).

## 2.5 Obraz kliniczny

Stwardnienie rozsiane (MS, z ang. *multiple sclerosis*) (ICD-10 G 35) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii. Pierwsze objawy MS pojawiają się zazwyczaj u młodych chorych, a szczyt zachorowania przypada na okres 20-40 lat (Członkowska 2019).

Najczęstszymi objawami początkowymi są:

- zaburzenia czucia w obrębie  $\geq 1$  kończyny (33%);
- zaburzenia równowagi i chodu (18%);
- utrata wzroku w jednym oku (17%);
- podwójne widzenie (13%);
- postępujące osłabienie (10%);
- ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%);
- objaw Lhermitte’a (3%);
- zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%);
- dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2%) (Członkowska 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono objawy kliniczne, które mogą się pojawić u chorego ze stwardnieniem rozsianym.

Tabela 9. Objawy stwardnienia rozsianego (Członkowska 2019).

Objaw	Opis
<b>Zaburzenia widzenia</b>	Dotyczą około 60% chorych na MS, a u 30% pojawiają się na początku choroby. Przyczyną zaburzeń wzroku są: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego</u> – objawem dominującym jest jednostronny ubytek w centralnej części pola widzenia, zaburzenie percepcji kolorów, ból gałki ocznej i okolicy nadoczodołowej po tej samej stronie, nasilający się przy odwodzeniu. Dolegliwości utrzymują się od kilku godzin do kilku dni, a czasem tygodni. Standardowo dolegliwości ustępują w ciągu 2-3 miesięcy, ale odnotowano przypadki utrzymywania się objawów do roku czasu. Uszkodzenie wzroku jest odwracalne i rzadko doprowadza do całkowitej ślepoty. Przy braku poprawy widzenia po 2 tygodniach należy pogłębić diagnostykę różnicową</li> <li>• <u>zaburzenia czynności mięśni okoruchowych</u> w odpowiedzi na niedowład, wyjątkowo porażenia. Objawem dominującym jest zez i podwójne widzenie</li> </ul>
<b>Objawy piramidowe</b>	Najczęściej pojawiające się objawy uszkodzenia dróg piramidowych w przebiegu stwardnienia rozsianego dotyczą kończyn dolnych (spastyczny niedowład poprzeczny) i powodują sztywność i ból, wyróżnia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedowład kończyn (90%)</li> <li>• wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (50%)</li> <li>• wygórowane odruchy ścięgniste (90%)</li> <li>• objawy patologiczne – np. dodatni objaw Babińskiego</li> </ul>

Objaw	Opis
<b>Objawy mózdzkowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia chodu ze względu na ataksję kończyn dolnych i tułowia (50 – 80%)</li> <li>• drżenie głowy i dyzartria (50%)</li> <li>• nieukładowe bóle głowy</li> <li>• oczopląs</li> </ul>
<b>Zaburzenia czucia</b>	Zaburzenia czucia dotyczą 90% chorych, a u 30% pojawiają się jako pierwsze objawy MS, wyróżnia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>• parestezje;</li> <li>• objaw Lhermitte’a – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do klatki piersiowej, które jest związane z demielinizacją w części szyjnej rdzenia kręgowego</li> </ul>
<b>Ból</b>	Często pojawiający się objaw związany z zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Może wystąpić również neuralgia nerwu trójdzielnego (jako pierwszy objaw dotyczy około 3% chorych) i nietypowy ból twarzy
<b>Zaburzenia czynności poznawczych</b>	Objawy wiążą się ze znacznym pogorszeniem zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienia operacji myślowych (50%). Chorzy skarżą się na zaburzenia językowe i wzrokowo-przestrzenne. O tępienie upośledzające funkcjonowanie pojawia się rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Odnotowano przypadki nieadekwatnego do sytuacji zachowania (np. śmiech lub płacz) u 10% pacjentów. Mogą występować epizody dużej depresji (50%) lub obniżenia nastroju (u większości chorych) w przebiegu choroby
<b>Zmęczenie</b>	Występuje u większości chorych we wszystkich fazach choroby. Może być również pierwszym objawem. Zwykle pojawia się w godzinach popołudniowych, szczególnie po dużym wysiłku fizycznym lub wysokiej temperaturze otoczenia
<b>Zaburzenia oddawania moczu i stolca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>zaburzenia oddawania moczu</u> (80%) – wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania pęcherza moczowego w związku z nadmiernym lub niedostatecznym działaniem mięśnia wypieracza, zwieracza wewnętrznego lub zewnętrznego. Chorzy skarżą się na trudności z zapoczątkowaniem mikcji pomimo uczucia pełności pęcherza moczowego lub całkowitym opróżnieniem pęcherza, co doprowadza do zalegania moczu w drogach moczowych. Często pojawia się nietrzymanie i nadmierne parcie na mocz. W późniejszym okresie choroby dochodzi do dyssynergii (skurcz zwieracza w trakcie skurczu wypieracza);</li> <li>• <u>zaburzenia oddawania stolca</u> – zaparcia (70%), nietrzymanie stolca (rzadko)</li> </ul>
<b>Zaburzenia czynności seksualnych</b>	Pojawiają się u 50% kobiet i 75% mężczyzn. Najczęściej wynikają z patologicznego zmęczenia, zaburzeń czucia, obniżenia libido, zaburzeń wzrodu, spastyczności mięśni, suchości błon śluzowych i zaburzeń nastroju

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego cechuje się początkowym występowaniem postaci rzutowo-remisyjnej, po której u około 50-75% po 10-20 latach rozwija się postać SPMS. Typowym dla SPMS obrazem jest postępująca progresja niepełnosprawności z lub bez równoczesnego występowania rzutów choroby. Stan sprawności chorego mierzy się za pomocą skali EDSS (Kurtzke), która w szczególności została przedstawiona w rozdziale 9.1.1. Wśród pacjentów z SPMS stwierdza się postępującą niepełnosprawność prowadzącą do upośledzenia ruchomości, wymagającej wsparcia drugiej osoby lub laską inwalidzką, ostatecznie doprowadzając do całkowitego braku możliwości samodzielnego poruszania się (Kappos 2018, Kurtzke 1983).

W ocenie wtórnie postępującej postaci MS określa się progresję i aktywność choroby zdefiniowane jako rzuty lub nowe, powiększające się lub wzmacniających po kontraście zmiany w MRI. W przebiegu SPMS



mogą występować okresowe rzuty choroby, jednak nie są one często spotykane. W badaniu *EXPAND* u około 2/3 chorych z SPMS obserwowano epizody rzutu choroby w ciągu 2 lat. Ponadto, jedynie u około 20% pacjentów na początku badania stwierdzano aktywne, zapalne zmiany miejscowe w MRI (*Kappos 2018*). W przypadku postępującej postaci stwardnienia rozsianego wskaźnikiem aktywnej choroby najczęściej jest pojawienie się nowych lub znaczne powiększenie istniejących zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego (*Lublin 2014*).

## 2.6 Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn, a rozpoznanie z reguły stawiane jest w młodym wieku (20-40 lat) (*Członkowska 2019*). Rozpowszechnienie na MS na świecie jest nieregularne i uzależnione od szerokości geograficznej. Znaczny odsetek pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci choroby docelowo rozwijnie postać wtórnie postępującą. Dane epidemiologiczne dotyczące SPMS mogą różnić się w zależności od źródła i regionu ze względu na brak specyficznych kryteriów MS, które umożliwiłyby w klarowny sposób zróżnicowane postaci RRMS, SPMS oraz PPMS.

### Epidemiologia MS na świecie

Szacuje się, że około 2,5 mln osób na świecie, w tym 600 tysięcy w Europie choruje na stwardnienie rozsiane (*MS Trust 2018, Kingwell 2013*). Częstsze zachorowania obserwuje się w regionach o klimacie chłodnym i umiarkowanym; do krajów o wysokim wskaźniku chorobowości zalicza się m.in. Węgry (176 na 100 000), Niemcy (149 na 100 000), Stany Zjednoczone (135 na 100 000), Kanadę (132,5 na 100 000), Czechy (130 na 100 000) i Norwegię (125 na 100 000). W Afryce i Azji występowanie choroby jest bardzo rzadkie, a najniższe wskaźniki chorobowości (1,4 na 100 000) odnotowano w Japonii (*Guzik 2015*).

W momencie rozpoznania choroby, około 85% chorych ma postawioną diagnozę rzutowo-remisyjnej postaci choroby (RRMS), która u około 50-75% pacjentów przechodzi w formę wtórnie postępującą (SMPS) po ok. 10-20 latach (*Giampaolo 2013, Shirani 2016, DGN 2014, NICE 2014*).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące chorobowości wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) na świecie.

Tabela 10. Chorobowość SPMS na świecie (*Khurana 2018*).

Kraj	Chorobowość
Wielka Brytania	57,8:100 000 (40,9-74,6:100 000)

Kraj	Chorobowość
USA	37,1:100 000 (27,0-45,0:100 000)
Niemcy	33,3:100 000 (13,1-50,6:100 000)
Włochy	26,2:100 000 (19,4-33,0:100 000)
Francja	25,5:100 000
Hiszpania	10,9:100 000 (2,8-16,7:100 000)

Najwyższy współczynnik chorobowości na SPMS odnotowano w Wielkiej Brytanii (57,8 na 100 000). Najniższe rozpowszechnienie postaci wtórnie postępującej zaobserwowano z kolei w Hiszpanii (10,9 na 100 000; *Khurana 2018*).

Postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego może występować z nakładającymi się rzutami choroby lub bez obecności rzutów. Według doniesień literaturowych odsetek pacjentów z SPMS, u których występują rzuty choroby waha się od około 40 do ponad 50% (*Confavreux 2006, Khil 2009*). Z kolei, w głównym badaniu RCT oceniającym skuteczność siponimodu w leczeniu SPMS odsetek pacjentów zakwalifikowanych do badania, u których rozpoznano aktywną klinicznie lub radiologicznie postać SPMS, definiowaną jako obecność rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzającym badanie, lub wyjściową obecność  $\geq 1$  zmiany w obrazie T1 Gd+, wyniósł 47% (*Mayzent EPAR 2020*).

### Epidemiologia MS w Polsce

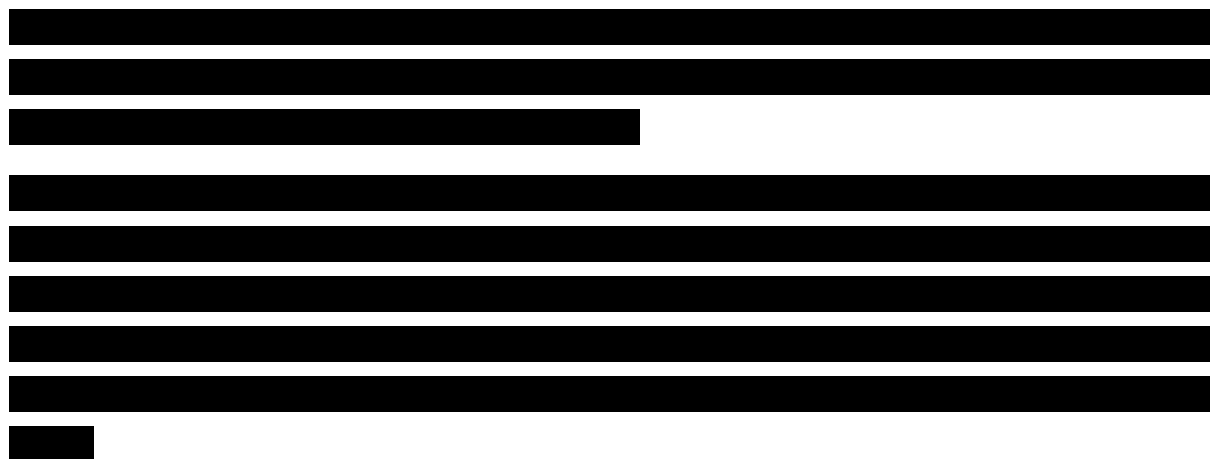
Od 2012 roku rozpoczęto w Polsce systematyczną rejestrację pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego w celu stworzenia bazy danych umożliwiającej monitorowanie przebiegu choroby u polskich pacjentów. Powstały Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) obejmował początkowo wyłącznie chorych z województwa świętokrzyskiego, a w 2013 roku został przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim (*Brola 2015*). Na podstawie najbardziej aktualnych (lata 2013-2015) danych dotyczących rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego można szacować, że wskaźnik chorobowości na MS w Polsce wynosi od około 110 na 100 000 (*Kapica-Topczewska 2018*) do ok. 120 na 100 000 (*Brola 2017*), co odpowiada chorobowości na poziomie ok. 43-45 tys. chorych w skali kraju (*Brola 2019*). Oszacowania te są wysoce zgodne z danymi Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), wg których liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat w systemie NFZ, u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne), wynosi ok. 43-45 tys. osób (*AOTMiT 114/2017, AOTMiT 121/2018*).

Starsze badania epidemiologiczne przeprowadzane w Polsce przed utworzeniem Rejestru wskazywały na niższą chorobowość, w zakresie 37–91 na 100 tys. (*Potemkowski 2009*). Badanie te miały jednak głównie zasięg lokalny i w większości pochodziły z okresu, gdy rozpoznanie MS ustalane było bez wykonania rezonansu magnetycznego, a diagnoza opierała się jedynie na obrazie klinicznym (*Brola 2015*).

Zgodnie z danymi z rejestru RejSM, średni wskaźnik zapadalności na MS w latach 2010-2015 wynosił 4,5 na 100 000, w tym 6,2 na 100 000 w ostatnim roku (*Brola 2017*). Na tej podstawie można szacować, że liczba nowych zachorowań na stwardnienie rozsiane w Polsce przekracza obecnie 2 000 chorych rocznie.

Częstość występowania wtórnie postępującej postaci MS wśród pacjentów objętych rejestrem RejSM wynosiła od 22 do 24%, zależnie od publikacji (*Brola 2019, Brola 2017, Brola 2017a, Brola 2016*). Wg najbardziej aktualnych (stan na 31.12.2017 r.) i obejmujących największą próbę pacjentów (dane dla 4 398 spośród 8 045 zarejestrowanych pacjentów) danych z rejestru, postać wtórnie postępującą stwierdzono u 23,9% chorych ze stwardnieniem rozsianym (*Brola 2019*). W związku z powyższym można szacować, że wskaźnik chorobowości SPMS w Polsce wynosi 26-29 na 100 tys., tj. mieści się w zakresie chorobowości SPMS w innych krajach europejskich (zob. Tabela 10). Szacunkowa liczba chorych na wtórnie postępującą postać choroby wynosi ok. 10 tysięcy (*Brola 2019*). Liczba nowych rozpoznań SPMS, obliczona w oparciu o zachorowalność na MS bądź – alternatywnie – na podstawie liczby i odsetka pacjentów leczonych w programach lekowych we wskazaniu RRMS (B.29 i B.46), u których następuje konwersja do postaci wtórnie postępującej, wynosi ok. 500-600 osób rocznie.

Po uwzględnieniu szczegółowych kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego (wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo – remisyjnej, aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy, niesprawność od 3,0 do 6,5 pkt w skali EDSS oraz udokumentowaną progresją EDSS niezwiązaną z rzutem w ciągu ostatnich 24 miesięcy



## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Stwardnienie rozsiane rozpoczyna się zazwyczaj w młodym wieku (ok. 20-40 lat), co oznacza, że może być przyczyną długotrwałej niezdolności do pracy, a ponadto stanowi znaczny problem nie tylko zdrowotny, ale również społeczny (Guzik 2015). Dane literaturowe wskazują, że leczenie postaci SPMS stanowi większe obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa niż RRMS. Koszty związane z opieką nad pacjentami z MS dotyczą leczenia oraz wczesnej niezdolności do pracy, która wynika z pogłębiającej się niepełnosprawności uniemożliwiającej nierzadko pracę zarobkową.

W badaniu *TRIBUNE* przeprowadzonym w 7 państwach europejskich (Włochy, Hiszpania, Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Holandia, Turcja) przedstawiono obciążenie socjoekonomiczne związane ze stwardnieniem rozsianym. W analizie wykazano, że opieka nad pacjentem z MS odgrywa istotną rolę w kontekście budżetu państwa i w dużej mierze zależy od ciężkości choroby. Pacjenci w gorszym stanie zdrowotnym wymagają więcej pomocy medycznej i farmakologicznej wynikających z postępującej niepełnosprawności. W wielośrodkowym badaniu *TRIBUNE* obliczono, że całkowite roczne koszty leczenia pacjentów z rozpoznaniem SPMS zawierają się w zakresie od około 30 000 € do ponad 50 000 €. Całociowe, roczne koszty leczenia jednego pacjenta z SPMS były o ok. 10 000 € – 30 000 € wyższe od terapii chorych z RRMS (Johansson 2012, Karampampa 2012, Karampampa 2012a, Karampampa 2012b, Karampampa 2012c, Karampampa 2013, Karabudak 2014). Podobne wnioski zostały przedstawione w publikacji Yfantopoulos 2015, w której analizowano obciążenie ekonomiczne związane ze stwardnieniem rozsianym w Grecji. Całkowite koszty rocznego leczenia pacjenta z SPMS wynosiły ponad 40 000 € i były o prawie 20 000 € wyższe od kosztów leczenia postaci RRMS (Yfantopoulos 2015).

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane dotyczące kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w poszczególnych krajach.

Tabela 11. Koszty całkowite leczenia pacjentów z MS w zależności od regionu.

Źródło	Region	Rok	Całkowite koszty [€] leczenia SPMS przypadające na pacjenta/rok	Całkowite koszty [€] leczenia RRMS przypadające na pacjenta/rok
Yfantopoulos 2015	Grecja	2011	40 381	23 892
Johansson 2012	Francja	2009	30 516	18 350
Karampampa 2012	Hiszpania	2009	55 391	25 147
Karampampa 2012a	Włochy	2009	53 999	24 718
Karampampa 2012b	Niemcy	2009	44 982	25 270

Źródło	Region	Rok	Całkowite koszty [€] leczenia SPMS przypadające na pacjenta/rok	Całkowite koszty [€] leczenia RRMS przypadające na pacjenta/rok
<i>Karampampa 2012c</i>	Wielka Brytania	2009	32 801	19 171
<i>Karampampa 2013</i>	Holandia	2011		47 173
<i>Karabudak 2014</i>	Turcja	2011		18 700 TL

TL – lira turecka (z ang. *Turkish Lira*).

Wyniki powyższej analizy wskazują, że opieka nad pacjentami z SPMS stanowi większe obciążenie ekonomiczne dla państwa w porównaniu do opieki nad chorymi z RRMS. Przyczynę tego zjawiska upatruje się w większej niepełnosprawności pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo znacznie wyższych kosztów całkowitych związanych z opieką nad pacjentami z SPMS w porównaniu do pacjentów z RRMS, koszty związane wyłącznie z leczeniem farmakologicznym są niższe wśród chorych z SPMS w porównaniu do RRMS. Wykazano, że koszty terapii lekowych wśród chorych z SPMS stanowią około 10-40% kosztów całkowitych, a wśród pacjentów z RRMS odpowiadają za około 35-80%. Powyższy wniosek świadczy o tym, że pomimo większego obciążenia wynikającego z rozpoznania SPMS, w dalszym ciągu brakuje technologii lekowych, które mają udowodnioną skuteczność w spowalnianiu progresji niepełnosprawności. Większość leków zarejestrowanych do stosowania w leczeniu MS jest dedykowanych postaci RRMS, co jest przyczyną wyższych kosztów leczenia w tej grupie chorych.

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na stwardnienie rozsiane stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. MS jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu stwardnienia rozsianego w 2019 roku wydano 20 605 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 225 724. Liczba ta jest niższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G35 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	225 724	20 605
2018	232 911	18 727
2017	243 405	18 052

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2016	249 674	17 235
2015	258 103	16 987
2014	245 365	15 832
2013	239 697	14 980
2012	243 900	14 815

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania G35 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 210 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 161 osób. Zanotowano, że w 2018 roku wydano mniej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G35 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	210	65	145	-	161	51	110	-
2017	237	72	165	-	203	76	127	-
2016	276	97	179	-	211	69	142	-
2015	310	100	210	-	203	59	144	-
2014	276	85	191	-	168	39	129	-
2013	244	67	177	-	196	46	150	-
2012	199	58	141	-	-	-	-	-
2011	180	52	128	-	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał

wcześniej takiego świadczenia lub stanowiąc orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 370 pierwszorazowych i 2 534 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane stwardnienie rozsiane (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2018	370	132	236	2	2 534	941	1 593	-
2017	381	131	250	-	2 738	1 012	1 723	3
2016	423	125	298	-	2 517	971	1 544	2
2015	436	154	280	2	3 009	1 116	1 890	3
2014	399	141	256	2	3 007	1 117	1 887	3
2013	477	175	302	-	3 181	1 177	2 002	2
2012	456*	152*	303*	1*	-	-	-	-
2011	465*	170*	295*	-	-	-	-	-
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2018	36	17	18	1	753	304	449	-
2017	31	10	21	-	846	353	490	3
2016	34	8	26	-	785	334	450	1
2015	37	11	26	-	993	402	589	2
2014	28	10	17	1	950	373	576	1
2013	39	16	23	-	1 001	416	583	2
2012	27	12	15	-	-	-	-	-
2011	27	12	15	-	-	-	-	-
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2018	94	34	59	1	650	264	386	-
2017	91	34	57	-	665	256	409	-
2016	93	27	66	-	682	274	407	1
2015	123	40	81	2	790	311	478	1
2014	101	39	61	1	844	349	494	1
2013	128	48	80	-	892	345	547	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2012	150	57	92	1	-	-	-	-
2011	134	55	79	-	-	-	-	-
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2018	240	81	159	-	1 131	373	758	-
2017	259	87	172	-	1 227	403	824	-
2016	296	90	206	-	1 050	363	687	-
2015	276	103	173	-	1 226	403	823	-
2014	270	92	178	-	1 213	395	817	1
2013	310	111	199	-	1 288	416	872	-
2012	279	83	196	-	-	-	-	-
2011	304	103	201	-	-	-	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Należy zwrócić uwagę, że nie obserwuje się wzrostu absencji chorobowej ani zwiększonej liczby zasiłków chorobowych i rent z powodu niezdolności do pracy Według ekspertów przyczyną tego zjawiska jest inwestycja w wysoce skuteczne, nowoczesne terapie umożliwiające chorym aktywność zawodową i codziennie funkcjonowanie w społeczeństwie (*Ruutiainen 2016*).

Chorzy z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania G35 przyznano 152 osobom, w tym 118 kobietom i 34 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2018, gdzie rentę przyznano 168 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2020*).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G35 (*ZUS 2020*).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	152	34	118	-
2018	168	50	118	-
2017	154	43	111	-
2016	161	50	111	-
2015	201	62	139	-
2014	165	55	110	-
2013	206	64	142	-



rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2012	205	64	138	3
2011	176	52	122	2

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę A – choroby układu nerwowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę A36 – choroby demielinizacyjne, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem stwardnienia rozsianego. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania stwardnienia rozsianego (NFZ 2020).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 G35	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 G35
2018	10 846	14 288	bd.	10 514	bd.
2017	11 166	14 723	2 863,50	11 082	31 733 307
2016	11 323	15 011	3 745,43	bd.	3 745,43
2015	11 143	14 702	3 809,27	11 678	44 484 655,06
2014	11 430	15 112	3 738,71	12 138	45 380 461,98
2013	11 158	15 197	3 672,10	12 671	46 529 179,1
2012	11 106	15 186	3 645,83	12 793	46 641 103,19
2011	11 239	15 138	3 562,28	13 020	46 380 885,6
2010	10 995	15 137	3 607,98	13 136	47 394 425,28
2009	10 584	14 788	3 527,67	12 944	45 662 160,48

Ponadto, na portalu statystycznym NFZ odnaleziono również dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, wraz z danymi o kosztach. W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące ogólnych kosztów leczenia w ramach programów lekowych w Polsce w 2019 roku.

Tabela 17. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce (NFZ 2019).

Nazwa programu lekowego	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
Leczenie stwardnienia rozsianego	12 795	281 578 681,42

Nazwa programu lekowego	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [zł]
Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 236	75 600 481,94
<b>suma całkowita kwoty refundacji NFZ: 357 179 163,36 zł</b>		

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Stwardnienie rozsiane to choroba o zróżnicowanym przebiegu, która najczęściej dotyka ludzi młodych i aktywnych zawodowo. Różnorodność prezentacji klinicznej, zmienność w czasie oraz postępująca niepełnosprawność chorych istotnie wpływa na jakość życia pacjentów z MS. Ponadto, stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą często przebiegającą z rzutami choroby, a w przypadku postaci SPMS z postępującą niepełnosprawnością, co ma znaczny wpływ na obniżenie jakości życia chorych. Manifestacja choroby może przebiegać różnie, obserwuje się występowanie u pacjentów przewlekłego zmęczenia, depresji, dysfunkcji jelit i pęcherza moczowego, osłabienia, upośledzonej ruchomości, zaburzeń poznawczych oraz dysfunkcji seksualnych. Powyższe objawy nierzadko doprowadzają do ograniczeń w aktywności fizycznej, obniżenia produktywności pacjenta oraz potrzeby opieki medycznej. Rozpoznanie stwardnienia rozsianego niewątpliwie wiąże się z niższą jakością życia wśród pacjentów w porównaniu do populacji ogólnej. Ponadto, MS jest schorzeniem przewlekłym, a wraz z czasem trwania choroby jakość życia pacjentów ulega obniżeniu (*Gross 2017*).

W ocenie jakości życia pacjentów możliwe jest zastosowanie narzędzi w postaci kwestionariuszy np. WHOQOL, MSQOL-54, MSIS-29, FAMS, EQ-5D. Analizując badania przeprowadzone przy pomocy skali MSQOL-54 zaobserwowano, że wśród pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego największe ograniczenia dotyczyły sprawności fizycznej. Ze względu na narastającą niepełnosprawność, która szczególnie jest widoczna wśród chorych z wtórnie postępującą postacią choroby, pacjenci znacznie gorzej oceniają jakość życia w zakresie sfery fizycznej w porównaniu do sfery psychicznej. Ponadto, analiza jakości życia w kontekście niepełnosprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS wykazała znamiennej wpływ choroby szczególnie w podskali dotyczącej zdrowia fizycznego, ograniczenia pełnienia ról z powodu problemów natury fizycznej oraz postrzegania stanu zdrowia. Z racji nierzadko wczesnego zachorowania na MS należy pamiętać, że pacjenci są diagnozowani na etapie zakładania rodziny, podejmowania pracy zarobkowej oraz rozwijania kariery. Wobec powyższego, zmagają się z istotnymi, znacznie obciążającymi problemami wymuszającymi modyfikację planów życiowych, ograniczenie samodzielności oraz upośledzenie relacje z bliskimi (*Snarska 2015*).

Według doniesień literaturowych jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest gorsza wśród chorych z postacią SPMS w porównaniu do RRMS. W dużych badaniach analizujących HRQoL (z ang. *Health-Related Quality of Life*) za pomocą kwestionariusza EQ-5D potwierdzony został ten wniosek (Orme 2007, McCrone 2008). W badaniu oceniającym jakość życia chorych na MS przy użyciu kwestionariusza MSIS-29 również wykazano, że w grupie pacjentów z rozpoznaniem SPMS obserwowano niższą jakość życia w porównaniu do chorych z RRMS. Podobne wyniki otrzymano analizując punktację w skali WHOQOL. Powyższe doniesienia świadczą o większym obciążeniu fizycznym wynikającym z niepełnosprawności chorych z rozpoznaniem SPMS w porównaniu do RRMS (Rosti-Otajarvi 2014). Istotnie lepszą jakość życia w kontekście funkcjonowania fizycznego prezentowali pacjenci z RRMS w porównaniu do SPMS w badaniu, w którym posługiwano się skalą SF-36. Podobnie, średnie punktacje w skali SF-36 dotyczące domeny uwzględniającej ograniczenia pełnienia ról ze względu na zdrowie fizyczne i stan ogólny są wyższe wśród chorych z RRMS w porównaniu do SPMS, co wskazuje na gorszą jakość życia wśród chorych z SPMS w tym zakresie. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 18. Porównanie jakości życia pacjentów z RRMS i SPMS; średnie wartości punktacji w domenach, analiza skali SF-36 (Gross 2017).

	Funkcjonowanie fizyczne	Ograniczenie pełnienia ról z powodu upośledzonej aktywności fizycznej	Ból	Stan ogólny
RRMS, N = 458	40,1	40,4	43,5	40,8
SPMS, N = 105	28,4	33,1	43,2	36,0
p	< 0,001	< 0,001	< 0,810	< 0,001

Podsumowując, rozpoznanie stwardnienia rozsianego wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia. W porównaniu do chorych z RRMS, rozpoznanie SPMS jest bardziej obciążające prezentując cięższy przebieg choroby, przy jednoczesnym braku skutecznego leczenia. Choroba najczęściej dotyka ludzi młodych, a wobec powyższego nierzadko pozbawia ich możliwości pracy zarobkowej i wpływa na utratę produktywności.

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Stwardnienie rozsiane jest chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego cechującą się zmiennym i często nieprzewidywalnym przebiegiem choroby. Typowo obserwuje się zaburzenia w układzie nerwowym z postępującą niepełnosprawnością, szczególnie charakterystyczną dla wtórnie postępującej postaci choroby. Należy zwrócić uwagę, że rozpoznanie stwardnienia rozsianego samo w sobie

jest diagnozą obciążającą i pomimo wielu dostępnych, skutecznych terapii modyfikujących przebieg choroby w dalszym ciągu nie wszystkie potrzeby terapeutyczne chorych są spełnione. Większość terapii DMT jest dedykowanych pacjentom z postacią RRMS lub SPMS podczas rzutu choroby. Jednakże, żadna z tych metod leczniczych nie jest skuteczna w opóźnieniu postępu pogorszenia sprawności w grupie chorych z SPMS (*Kappos 2018*). Należy podkreślić, że u pacjentów początkowo stwierdza się rzutowo-remisyjną postać choroby, która po kilku latach przechodzi we wtórnie postępującą. W literaturze odnaleziono różne dane dotyczące czasu i odsetka pacjentów, u których obserwuje się powyższe przejście. Według niektórych autorów po około 10 latach od rozpoznania RRMS u około 20-40% pacjentów stwierdza się progresję do SPMS. W analizach innych autorów, w okresie obserwacji wynoszącym 20 lat, SPMS rozwinęło około 53% pacjentów, a po 25 latach 66% (*Tremlett 2008, Enzinger 2011, Rovaris 2006*). Obserwacja 30-letnia wykazała, że u około 75% chorych rozpoznaje się postać wtórnie postępującą. W dłuższych obserwacjach – 40 i 50 letnich – stwierdzono odpowiednio odsetek 78% i 86% chorych, u których odnotowano przejście RRMS w SPMS (*Tremlett 2008, Khurana 2017, Skoog 2012*). Podsumowując, przyjmuje się, że około u około 50-75% dojdzie do postępującej niepełnosprawności spełniającej kryteria SPMS w ciągu około 10-20 lat.

Badanie przekrojowe przeprowadzone w latach 2012 – 2013 w populacji amerykańskiej wykazało, że wyższy odsetek pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby nie jest leczona żadnym DMT w porównaniu do pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby (50,0% vs 26,5%). Zaobserwowano, że w obu postaciach MS najczęściej stosuje się interferon i octan glatiramery (*Gross 2017*). Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne leczenie w zależności od postaci choroby (*Gross 2017*).

	brak leczenia	IFNβ1a <i>i.m.</i>	IFNβ1a <i>s.c.</i>	IFNβ1b	Octan glatiramery	Natalizumab	Fingolimod	Teryflunomid
RRMS	26,5%	0,9%	9,6%	10,1%	26,3%	6,1%	5,7%	14,7%
SPMS	50,0%	1,0%	1,0%	8,7%	13,5%	6,7%	8,7%	10,6%

Ponadto, również w wytycznych praktyki klinicznej (szczegóły w rozdziale 2.10) zalecenia dotyczące leczenia MS są ukierunkowane głównie na chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W terapii SPMS wyróżnia się najczęściej interferon i mitoksantron. Interferony stosowane są w postaci przebiegającej z nakładającymi się rzutami, ale we wskazaniu SPMS nie są objęte refundacją w polskich warunkach. Mitoksantron, biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne dotyczy zastosowania w postaci

nawracającej, z postępującą niepełnosprawnością – „leczenie pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia”. Z uwagi na niespójne doniesienia naukowe dotyczące wpływu terapii powyższymi lekami na hamowanie postępu niesprawności wśród pacjentów z rozpoznaniem SPMS, zakres zarejestrowanych wskazań na terenie UE nie uwzględnia leczenia wtórnie postępującej postaci MS. Pomimo faktu, że prawdopodobnie istnieje możliwość finansowania mitoksantronu ze środków publicznych w ramach grup JGP w Polsce, biorąc pod uwagę ostatni raport *EUnetHTA* z 2020 r. należy podkreślić, że dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej mitoksantronu w leczeniu SPMS są ograniczone, a terapia wiąże się z poważnymi powikłaniami kardiologicznym i onkologicznym (szczegóły w rozdziale 6). Dodatkowo, na uwagę zasługuje niekorzystny profil bezpieczeństwa mitoksantronu, szczególnie w kontekście ryzyka wystąpienia ciężkiego powikłania w postaci uszkodzenia mięśnia sercowego. Ponadto, zarówno mitoksantron, jak i interferon są podawane w iniekcjach. Mitoksantron podaje się dożylnie, a interferon domięśniowo. Sposób podania leku odgrywa istotną rolę w procesie terapeutycznym, gdyż nierzadko wymaga przestrzegania rygorystycznych zasad wymuszając konieczność regularnych wizyt w szpitalu i ograniczając możliwości samodzielnego podawania leku. Niezaspokojoną potrzebą pacjentów leczonych mitoksantronem lub interferonem są skuteczne terapie umożliwiające łatwe, samodzielne dawkowanie, niewymagające pomocy personelu medycznego (*Paul 2007, EUnetHTA 2020*).

Ze względu na postępującą niepełnosprawność oraz brak skutecznego leczenia SPMS podkreśla się niezaspokojone potrzeby pacjentów z tym rozpoznaniem. Doniesienia literaturowe wskazują, że niezaspokojone potrzeby uwzględniające potrzebę fizjoterapii, pomocy zawodowej, socjalnej i finansowej były 2,3 razy większe wśród chorych z postacią SPMS w porównaniu do RRMS (*Loneragan 2015*). Istotną niezaspokojoną potrzebą chorych z SPMS jest brak dostępnych, skutecznych terapii lekowych. Pomimo gwałtownego rozwoju technologii modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego w ostatnich latach, większość terapii jest zarezerwowanych dla pacjentów z RRMS. Postępowania aktualnie ukierunkowane na leczenie SPMS i rekomendowane w tym wskazaniu cechują się umiarkowaną skutecznością w spowalnianiu progresji niepełnosprawności. Ponadto, znaczny odsetek chorych z SPMS nie jest leczona żadnym DMT (Tabela 19) lub terapie są przerywane z powodu braku efektów.

Odpowiedzią na powyższe niezaspokojone potrzeby chorych z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci choroby może być siponimod, który stanowi technologię z udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności. Profil bezpieczeństwa leku jest korzystny i analogiczny do innych

leków należących do grupy modulatorów receptora S1P. Efektywność kliniczna ocenianej interwencji została udowodniona w badaniu RCT *EXPAND*, w którym zaobserwowano istotny wpływ leku na zahamowanie postępu progresji niepełnosprawności. Efekt działania siponimodu może wynikać z jego wpływu na aspekt zapalnych SPMS, ale również w związku z działaniem neuroprotekcijnym na OUN (*Kappos 2018*). Ponadto, należy zauważyć, że siponimod jest lekiem podawanym w wygodnej, doustnej formie i nie wymaga regularnych wizyt lekarskich, co umożliwia samodzielne dawkowanie leku i pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich przekładając się bezpośrednio na efekty terapeutyczne.

## 2.10 Leczenie stwardnienia rozlanego

Postępowanie z pacjentami z rozpoznaniem stwardnienia rozlanego jest kompleksowe i nierzadko wymaga współpracy wielospecjalistycznej. Ze względu na brak danych dotyczących etiologii choroby, leczenie pacjentów nie ma na celu pełnego wyleczenia, a raczej złagodzenie objawów, poprawę jakości życia i modyfikację przebiegu choroby (*Członkowska 2019*).

Terapia obejmuje: **leczenie objawowe**, **leczenie rzutu choroby** oraz **leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby**.

Pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia rozlanego wymagają leczenia wielospecjalistycznego uwzględniającego farmakoterapię, fizyko- i psychoterapię. **Leczenie objawowe** chorych polega na przeciwdziałaniu spastyczności (np. baklofen), osłabieniu mięśni (np. fizjoterapia, famprydyna), drżeniu mięśni, przewlekłym dolegliwościom bólowym (np. karbamazepina), zaburzeniom oddawania moczu (np. leki cholinolityczne), zaburzeniom czynności seksualnych (np. inhibitory fosfodiesterazy 5), zaburzeniom funkcji poznawczych oraz przewlekłemu zmęczeniu (*PTN 2016*).

Terapia **rzutów** stwardnienia rozlanego opiera się w głównej mierze na zastosowaniu glikokortykosteroidów. Mechanizm ich działania opiera się na ograniczeniu stanu zapalnego poprzez zmniejszenie uwalniania cytokin prozapalnych. W leczeniu ostrego rzutu choroby najczęściej stosuje się metyloprednizon doustnie, a w przypadku łagodniejszych postaci – doustnie prednizon lub metyloprednizon (*PTN 2016*).

Leczenie ukierunkowane na zahamowanie aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej oraz poprawę jakości życia dotyczy zastosowania **terapii modyfikujących przebieg choroby** (DMT, z ang. *dise-*

ase-modifying therapy). DMT wpływa na naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. Wśród leków zaliczanych do tej grupy terapii wyróżnia się: interferon- $\beta$ , fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab, okrelizumab, kladrybinę i siponimod (PTN 2016, Olek 2019).

Należy zwrócić uwagę, że powyższe preparaty mają szczególne zastosowanie przede wszystkim w aktywnej fazie choroby. Żaden z powyższych preparatów nie doprowadza do pełnego wyleczenia pacjentów, a jedynie odpowiada za redukcję odsetka rzutów choroby. Wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na redukcję progresji niepełnosprawności jest niejasny, jednak coraz nowsze doniesienia naukowe wskazują na możliwą korzyść z leczenia również w tym zakresie (Olek 2019). W tabeli poniżej zestawiono mechanizm działania poszczególnych DMT stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 20. Mechanizm działania DMT stosowanych w leczeniu MS (Olek 2019).

Sposób podawania	Lek	Mechanizm działania
Doustnie	Siponimod	Modulator receptora fosforanu sfingozyny. Zapobiega przechodzeniu limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.
	Fumaran dimetylu	Silnie hamuje aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne.
	Teryflunomid	Preparat immunomodulujący o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu wymaganego do syntezy pirymidyny. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny.
	Fingolimod	Modulator receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją (nie utratą). W wyniku tego procesu zmniejsza się przenikanie prozapalnych komórek do OUN.
	Kladrybina	Kladrybina należy do nukleozydowych analogów deoksyadenozyny, a jej działanie głównie dotyczy limfocytów B i T doprowadzając do przerwania kaskady zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w MS.
Infuzja dożylna	Natalizumab	Selektywny inhibitor cząsteczek adhezyjnych, wiążący się z podjednostką integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii). Natalizumab blokuje interakcję integryn z innymi cząsteczkami zapobiegając przenikaniu limfocytów przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej, co wpływa na supresję reakcji zapalnych toczących się w chorobowo zmienionych tkankach.
	Okrelizumab	Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne selektywnie blokujące limfocyty B z ekspresją antygenu CD20. Poprzez immunomodulację okrelizumab zmniejsza liczbę i pogarsza funkcjonowanie limfocytów B z ekspresją antygenu CD20.
	Alemtuzumab	Humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko glikoproteinie błony komórkowej CD52 znajdującej się na powierzchni limfocytów, makrofagów, monocytów i komórek NK. Alemtuzumab doprowadza do zmniejszenia liczebności i odnowienia populacji limfocytów, co odpowiada za zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i opóźnienie progresji.

Sposób podawania	Lek	Mechanizm działania
	Mitoksantron	Lek należący do terapii przeciwnowotworowych – antracyklin. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, hamuje proliferację limfocytów i makrofagów i upośledza prezentację antygenów.
Iniekcje domięśniowe/podskórne	Interferon-β	Działanie biologiczne leku opiera się na wiązaniu się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek, zapoczątkowując kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych produktów i markerów genowych
	Octan glatirameru	Silnie pobudza komórki supresorowe T, które migrują do OUN hamując proces zapalny.

Wybór odpowiedniego leczenia w dużej mierze zależy od postaci stwardnienia rozsianego. U części chorych obserwuje się występowanie pojedynczych rzutów choroby, a u niektórych stwierdza się postępującą progresję niepełnosprawności z równoczesnymi okresowymi rzutami choroby. Tematem niniejszego raportu jest wtórnie postępująca postać MS, której przebieg rozpoczyna się od RRMS i stopniowo doprowadza do stadium stałego pogorszenia sprawności z lub bez nakładających się rzutów choroby. SPMS stanowi najbardziej obszerną grupę pacjentów, ponieważ 90% chorych ostatecznie rozwinię tą formę (Olek 2019).

Leczenie postaci postępujących jest bardziej skomplikowane i wymagające niż leczenie postaci rzutowych, ponieważ większość skutecznych technologii modyfikujących przebieg choroby jest dedykowanych dla RRMS. Większość z terapii stosowanych w leczeniu postępujących postaci MS dotyczy stosowania immunosupresji, która wiąże się z poważnymi następstwami (np. zakażenia). Z kolei, korzyści z zastosowania DMT zostały wykazane głównie dla populacji pacjentów z aktywną chorobą. Pacjenci z nieaktywnym, postępującym MS mają mniejsze szanse na odpowiedź na leczenie immunomodulujące. Wobec powyższego, nie istnieje jeden, ogólnie przyjęty schemat postępowania w przypadku pacjentów z SPMS, a leczenie immunomodulujące powinno być indywidualizowane po uwzględnieniu aktywności choroby i progresji, a także preferencji chorego (Olek 2019).

W tabeli poniżej podsumowano wskazania rejestracyjne dla poszczególnych terapii modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego.

Tabela 21. Zarejestrowane wskazania poszczególnych terapii DMT.

Lek	EMA
Siponimod (Mayzent)	Leczenie pacjentów dorosłych z <b>wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych</b> (ChPL Mayzent 2020)
Kladrybina (Mavenclad)	Leczenie <b>rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności</b> , potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (ChPL Mavenclad 2020)

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby



Lek	EMA
Fumaran dimetylu (Tecfidera)	Leczenie dorosłych pacjentów z <b>RRMS</b> (ChPL Tecfidera 2019)
Teryflunomid (Aubagio)	Leczenie dorosłych pacjentów z <b>RRMS</b> (ChPL Aubagio 2020)
Fingolimod (Gilenya)	Monoterapia <b>RRMS</b> o dużej aktywności u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku $\geq 10$ lat (ChPL Gilenya 2019)
Natalizumab (Tysabri)	Monoterapia <b>RRMS</b> o dużej aktywności u dorosłych (ChPL Tysabri 2019)
Okrelizumab (Ocrevus)	Leczenie dorosłych pacjentów z <b>rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego</b> z aktywną chorobą definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych. Leczenie dorosłych z wczesną <b>PPMS</b> ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niepełności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (ChPL Ocrevus 2020)
Alemtuzumab (Lemtrada)	Leczenie dorosłych pacjentów z aktywną chorobą <b>RRMS</b> u pacjentów z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku DMT oraz u pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS spełniającą szczegółowe kryteria zdefiniowane w ChPL (ChPL Lemtrada 2020)
Mitoxantron (Mitoxantron Accord, Mitoxantron Ebewe, Mitoxantron Sandoz)	Leczenie wysoce <b>aktywnej, nawracającej postaci MS</b> z szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia (ChPL Mitroxantron Accord 2015)
Rebif	Leczenie postaci <b>MS przebiegającej z rzutami</b> . W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z <b>SPMS</b> bez rzutów (ChPL Rebif 2019)
Interferon- $\beta$ -1a Avonex	Leczenie pacjentów z RRMS określonym jako $\geq 2$ zaostrzenia choroby w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami. Leczenie pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje się do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego. <b>Avonex należy odstawić u pacjentów, u których rozwinię się postępującej MS</b> (ChPL Avonex 2019)
Interferon- $\beta$ -1b Betaseron Extavia	Leczenie pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podawania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie MS. Leczenie pacjentów z postacią RRMS, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły $\geq 2$ rzuty choroby. Leczenie <b>wtórnie postępującej postaci MS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami</b> (ChPL Betaferon 2019, ChPL Extavia 2019)
Peginterferon beta-1a Plegridy	Leczenie dorosłych pacjentów z <b>RRMS</b> (ChPL Plegridy 2019)
Octan glatirameru (Copaxone, Glatiramer acetate Teva, Remurel)	Leczenie pacjentów z postaciami rzutowymi MS. Produkt <b>nie jest wskazany u pacjentów z PPMS lub SPMS</b> (ChPL Copaxone 2019)
<sup>^</sup>	ze względu na profil bezpieczeństwa, produkt leczniczy jest rekomendowany do stosowania u pacjentów, u których stwierdza się nieadekwatną odpowiedź lub brak tolerancji alternatywnych terapii MS;
CIS	odosobniony zespół kliniczny (z ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i> );
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ).

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie produkty lecznicze stanowiące DMT, na terenie USA są zarejestrowane do stosowania w leczeniu rzutowych postaci MS, wśród których wyróżnia się aktywną fazę wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Przeciwnie, w Europie większość technologii modyfikujących przebieg choroby jest dopuszczona do obrotu w leczeniu RRMS. Zarejestrowane przez EMA wskazanie dla kladrybiny i okrelizumabu dotyczy leczenia pacjentów z rzutową postacią MS, co potencjalnie może wskazywać na możliwość zastosowania tych terapii u pacjentów z SPMS. Jedynie w przypadku interferonu- $\beta$ -1b (Betaferon, Extavia) zarejestrowane wskazanie jasno podkreśla możliwość leczenia tym preparatem pacjentów z SPMS w czynnym stadium. Wobec powyższego, możliwość leczenia pacjentów z SPMS w Europie jest znacznie ograniczona, a większość z preparatów należących do DMT jest dedykowana dla postaci RRMS.

W celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej wykonano szybki przegląd systematyczny i odnaleziono rekomendacje poniższych towarzystw:

- *Polskie Towarzystwo Neurologiczne*
- *The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology*
- *American Academy of Neurology*
- *Association of British Neurologists*
- *National Health Service Commissioning Board*
- *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*
- *German Society of Neurologists*
- *National Institute for Health and Care Excellence*
- *Haute Autorite de Sante*

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2020 r.

## 2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

### 2.10.1.1 *Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2016 roku przez ***Polskie Towarzystwo Neurologiczne***, gdzie zawarto informacje dotyczące zaleceń leczenia stwardnienia rozsianego ze szczególnym uwzględnieniem postaci rzutowo-remisyjnej, wtórnie postępującej oraz pierwotnie postępującej.

### Leczenie postaci wtórnie postępującej

Zdaniem autorów wytycznych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zastosowanie znajduje **IFN $\beta_{1b}$**  i **IFN $\beta_{1a}$**  oraz **mitoksantron**. W odniesieniu do skuteczności zastosowania interferonów eksperci odwołują się do wielośrodkowego badania, w którym wzięło udział 718 pacjentów, gdzie zaobserwowano zmniejszenie odsetka chorych z 3-miesięczną progresją niesprawności ruchowej wśród chorych leczonych interferonem w porównaniu do placebo. Należy jednak zwrócić uwagę, że w innym badaniu o tej samej tematyce powyższe wyniki nie zostały potwierdzone. W badaniu z randomizacją wykazano skuteczność mitoksantronu w leczeniu SMS, jednak wyniki próby nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie o jego skuteczności w leczeniu SPMS bez nakładających się rzutów. Uwzględniając powyższe informacje, autorzy wytycznych PTN rekomendują zastosowanie **IFN $\beta_{1b}$**  i **IFN $\beta_{1a}$**  podawanych podskórnie pomimo niespójnych wyników badań oraz **mitoksantronu** z ograniczeniem do stosowania wyłącznie u chorych z aktywną SPMS. Ponadto, podkreśla się korzyści ze stosowania leczenia objawowego oraz wczesnego wdrożenia rehabilitacji zarówno w postaci przebiegającej z rzutami, jak i bez (PTN 2016).

## 2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.10.2.1 *The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* oraz *The European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN)*

Odnaleziono wytyczne *The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* oraz *The European Academy of Neurology*, w których zawarto zalecenia dotyczące stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby wśród pacjentów z rozpoznaniem RRMS, SPMS oraz PPMS, opublikowane w 2018 roku.

### Leczenie wtórnie postępującej postaci MS

Eksperti ECTRIMS/EAN rekomendują stosowanie **INF $\beta$ -1a (sc)** lub **IFN $\beta$ -1b** w leczeniu pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującą MS. Ponadto, podkreśla się możliwość zastosowania **mitoksantronu** oraz **kladrybiny** w powyższej populacji chorych. W każdym przypadku, przy wyborze odpowiedniej terapii, należy uwzględnić preferencje pacjenta, skuteczność i bezpieczeństwo oraz tolerancje danego preparatu (siła rekomendacji: słaba) (ECTRIMS/EAN 2018).

### 2.10.2.2 American Academy of Neurology (AAN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańskie towarzystwo **American Academy of Neurology** opublikowane w 2018 roku. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione przez ekspertów produkty lecznicze wraz z zaleceniami do stosowania w ramach terapii pacjentów z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (AAN 2018).

Tabela 22. Wytyczne dotyczące leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (AAN 2018).

Produkt leczniczy	Wnioski
IFNβ-1a i.m. (1 raz w tyg.)	produkt podawany w dawce 60 µg raz w tygodniu, skuteczny w zmniejszaniu ryzyka rzutu choroby w ciągu 2 lat
IFNβ-1a s.c. (3 razy w tyg.)	skuteczny w zakresie redukcji średniej liczby zaostrzeń w ciągu roku, nie wykazano poprawy w redukcji progresji choroby w ciągu 2 lat w porównaniu do placebo
IFNβ-1b s.c. (co drugi dzień)	skuteczny w redukcji ryzyka rzutu choroby w ciągu 3 lat, ponadto wykazano skuteczność produktu w redukcji rocznego ryzyka rzutu choroby (ARR, z ang. <i>annualized relapsed rate</i> ), badania nie wykazały korzyści w redukcji ryzyka progresji niesprawności w ciągu 36 miesięcy w porównaniu do placebo
Mitoksantron	skuteczny w zakresie zmniejszania ryzyka rzutu lub progresji niesprawności choroby w ciągu 2 lat wśród chorych z pogorszeniem RRMS oraz SPMS (w porównaniu do placebo) ze względu na wysokie ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (kardiomiopatii, niewydolności jajników, niepłodności u mężczyzn, aberracji chromosomowych oraz białaczki promielocytowej) eksperci nie zalecają stosowania mitoksantronu u chorych z MS, z wyjątkiem przypadków, gdy korzyści terapeutyczne znacznie przewyższają ryzyko AEs
Kladrybina s.c.	większa skuteczność w zakresie ryzyka progresji niesprawności w porównaniu do placebo nie została wykazana
Octan glatirameru	większa skuteczność w zakresie ryzyka progresji niesprawności w porównaniu do placebo nie została wykazana
Azatiopryna	większa skuteczność w redukcji ryzyka rzutu choroby w porównaniu do placebo nie wykazana
Immunoglobuliny	większa skuteczność w redukcji ryzyka rzutu choroby w porównaniu do placebo nie wykazana
Metotreksat	większa skuteczność w redukcji ryzyka rzutu choroby w porównaniu do placebo nie wykazana
GKS wysokie dawki	większa skuteczność w redukcji ryzyka rzutu choroby w porównaniu do GKS w niskich dawkach nie wykazana

AEs zdarzenia niepożądane (z ang. *adverse events*).

Wg autorów amerykańskich wytycznych można rozważyć przerwanie terapii DMT u pacjentów z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, u których nie stwierdza się rzutów choroby (lub aktywnych zmian w MRI, wzmacniających po kontraście gadolinowym) oraz którzy nie byli hospitalizowani przez przynajmniej 2 lata (EDSS ≥ 7 pkt) (AAN 2018).

### 2.10.2.3 Association of British Neurologists (ABN)

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia opracowane przez brytyjskie towarzystwo *Association of British Neurologists* opublikowane w 2015 roku. Ekspertki zgodnie zwracali uwagę na brak dostępnych terapii modyfikujących przebieg choroby, które w istotny sposób wpływałyby na postępującą niepełnosprawność pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, niezależną od występowania rzutów choroby. W momencie tworzenia zaleceń nie dowiedziono, że stosowanie długoterminowej terapii DMT zmniejsza niepełnosprawność pacjentów lub chroni albo spowalnia przejście w SPMS. Autorzy publikacji zwracali uwagę na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań, które wyjaśniłyby powyższe wątpliwości. Ogółem, żadna z technologii lekowych dostępnych w momencie tworzenia wytycznych (2015 r.) nie jest rekomendowana w leczeniu chorych z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Należy jednak zwrócić uwagę, że wytyczne zostały opublikowane w 2015 roku i nie uwzględniają wyników badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych z SPMS w ostatnim czasie np. badania *EXPAND* (ABN 2015, Kappos 2018).

W przypadku chorych, u których stwierdzono wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego z rzutami choroby stanowiącymi główną przyczynę niepełnosprawności, zastosowanie DMT może okazać się korzystne (ABN 2015).

### 2.10.2.4 National Health Service (NHS)

Na portalu *NHS England* odnaleziono dokument opublikowany w 2019 r., w którym zawarto algorytm postępowania w przypadku leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W opracowaniu odnaleziono rekomendowane postępowanie w przypadku leczenia postępującej postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami (z ang. *relapsing progressive multiple sclerosis*). W momencie tworzenia zaleceń jedynie produkt leczniczy Extavia (**interferon beta-1b**) jest rekomendowany do leczenia rzutowo-postępującej postaci MS. Należy zwrócić uwagę, że w powyższych wytycznych odwoływano się do rekomendacji opracowanych przez NICE (z ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). W celu wdrożenia leczenia pacjent musi spełniać poniższe kryteria:

- $\geq 2$  rzuty choroby w ciągu 2 lat
- zdolność do poruszania się na dystansie  $\geq 10$  m (EDSS  $< 7,0$ )
- minimalne pogorszenie niepełnosprawności związanej z progresją choroby w ciągu 2 lat
- $\geq 18$  rż
- brak przeciwwskazań (NHS 2019).

### 2.10.2.5 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano wytyczne opracowane przez brytyjską agencję **National Institute for Health and Care Excellence** opublikowane w 2014 roku z aktualizacją w listopadzie 2019 r. W leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego eksperci wyróżniają jedynie możliwość zastosowania preparatu Extavia (**IFNβ1b**). Z kolei w dokumencie stanowiącym rekomendacje dotyczące stosowania interferonu beta-1a szczegółowo podano, że powyższą technologią jest rekomendowana w leczeniu SPMS pod warunkiem występowania rzutów choroby (*NICE 2019a*, *NICE 2018a*).

### 2.10.2.6 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zaproponowane przez niemieckie towarzystwo naukowe **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**, które zostały opublikowane w 2014 roku i dotyczą leczenia stwardnienia rozsianego, w tym uwzględniając wtórnie postępującą postać choroby. Należy zwrócić uwagę, że powyższe wytyczne były opublikowane cztery lata temu i nie uwzględniają najnowszych doniesień naukowych, dlatego rekomendacje zaproponowane przez ekspertów powinny być traktowane z ostrożnością.

W tabeli poniżej przedstawiono schemat stopniowego postępowania z chorym z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego.

Tabela 23. Wytyczne kliniczne dotyczące stopniowego postępowania z chorym z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (*DGN 2014*).

Wskazanie	Aktywność	CIS	RRMS	SPMS			
	wysoka aktywność choroby	–	linia I: alemtuzumab fingolimod natalizumab	linia II: mitoksantron (cyklofosfamid)	linia III: leczenie eksperymentalne	z nakładającymi się rzutami	bez nakładających się rzutów
terapie modyfikujące przebieg choroby	umiarkowana/łagodna aktywność choroby	octan glatirameru IFNβ1a i.m. IFNβ1a s.c. IFNβ1b s.c.	fumaran dimetylu octan glatirameru IFNβ1a i.m. IFNβ1a s.c. IFNβ1b s.c. PEG-IFNβ1a s.c. Teryflunomid (azatiopryna) (IVIg)		IFNβ1a s.c. IFNβ1b s.c. mitoksantron (cyklofosfamid)	mitoksantron (cyklofosfamid)	
terapie rzutów choroby			I wybór: metyloprednizolon				II wybór: plazmafereza

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

CIS	zespół klinicznie izolowany (z ang. <i>clinically isolated syndrome</i> );
RRMS	rzutowo-remisyjna postać MS (z ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> );
SPMS	wtórnie postępująca postać MS (z ang. <i>secondary progressive multiple Sclerosis</i> );
IVIg	dożylnie immunoglobuliny.

Dożylnie stosowanie immunoglobulin: badania klinicznie nie wykazały wpływu IVIg na progresję SPMS, wobec powyższego eksperci nie zalecają stosowania tej terapii we wnioskowanym wskazaniu.

Alemtuzumab: w badaniach wykazano zmniejszenie aktywności choroby u pacjentów z rozpoznaniem SPMS, jednak stosowanie alamtuzumabu nie zmniejszało postępu niesprawności u pacjentów – zaobserwowano roczny wzrost punktacji w skali EDSS o 0,2.

IFN $\beta$ 1b, IFN $\beta$ 1a (Betaferon, Extavia, Rebif): preparaty zalecane we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci MS pod warunkiem występowania u chorych rzutów choroby.

Cyklofosfamid, metotreksat: w momencie tworzenia rekomendacji brak dowodów na skuteczność powyższych technologii w leczeniu MS. Preparaty powinny być stosowane u indywidualnych pacjentów. Eksperci podkreślają możliwość uzyskania korzyści terapeutycznych ze stosowania cyklofosfamidu u młodych pacjentów (< 40 rż) z rozpoznaniem SPMS (DGN 2014).

### 2.10.2.7 Haute Autorite de Sante (HAS)

Podczas wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania z pacjentami z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego odnaleziono dokument opublikowany przez francuską agencję **Haute Autorite de Sante** w 2015 roku.

Eksperci zalecają stosowanie **IFN $\beta$ 1b** u chorych z SPMS z nałożonymi rzutami choroby. Ponadto, autorzy rekomendacji wyróżniają możliwość wdrożenia terapii **mitoksantronem** w leczeniu pacjentów z SPMS (HAS 2015).

## 2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 8 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. W powyższych podrozdziałach przedstawiano głównie zalecenia dotyczące postępowania w przypadku leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Leczenie modyfikujące przebieg choroby u chorych z RRMS osiągnęło znaczną skuteczność, wobec powyższego większość z terapii jest dedykowana pacjentom z tą postacią. W przypadku chorych

z wtórnie postępującą postacią choroby leczenie jest bardzo ograniczone a korzyści terapeutyczne w wielu przypadkach są wątpliwe. Zgodnie z zaleceniami większości ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych w terapii SPMS rekomenduje się przede wszystkim stosowanie interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b, a także mitoksantronu. Należy podkreślić, że w żadnych wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczące rekomendacji siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Wynika to z faktu, że na czas publikowania poszczególnych zaleceń siponimod nie był jeszcze zarejestrowany w USA ani UE.

W tabeli poniżej przedstawiono krótkie podsumowanie odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej.

Tabela 24. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia SPMS.

Towarzystwo	Region	Leczenie wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego			
		INF-β-1a	INF-β-1b	MITOKSANTRON	INNE
<b>WYTYCZNE KRAJOWE</b>					
PTN 2016	Polska	rekomendowane	rekomendowane	rekomendowane	-
<b>WYTYCZNE ZAGRANICZNE</b>					
ECTRIMS/EAN 2018	Europa	rekomendowane	rekomendowane	rekomendowane	kladrybina
AAN 2018	USA	rekomendowane	rekomendowane	rekomendowane	-
ABN 2015	Wielka Brytania	-	-	-	-
NHS 2019	Wielka Brytania	-	rekomendowane	-	-
DGN 2014	Niemcy	rekomendowane	rekomendowane	rekomendowane	cyklofosfamid
NICE 2018	Wielka Brytania	-	rekomendowane	-	-
HAS 2015	Francja	-	rekomendowane	rekomendowane	-

Według niektórych autorów, w tym ekspertów towarzystw AAN, ABN, w przypadku stwierdzenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, u pacjentów, u których nie stwierdza się rzutów choroby, rekomenduje się przerwanie leczenia DMT. Przeciwnie, niemieckie towarzystwo DGN wyróżnia możliwość zastosowania mitoksantronu (lub cyklofosfamidu) u chorych z SPMS bez nakładających się rzutów choroby. Ogółem, według większości towarzystw w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego zastosowanie znajdują interferony oraz mitoksantron. Należy jednak zwrócić uwagę, że oba leki nie są objęte finansowaniem w ramach programów lekowych w warunkach polskich, a wyniki badań wskazujące na ich skuteczność są niespójne lub mało wiarygodne. Ponadto, w ostatnim raporcie EUnetHTA wykazano, że stosowanie mitoksantronu może wiązać się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi (kardiologicznymi i onkologicznymi) (*EUnetHTA 2020, Boneschi 2013*).



Według doniesień naukowych mitoksantron może stanowić wartościową opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów z niejasnym rozpoznaniem postaci na pograniczu RRMS i SPMS (*Wawrzyniak 2020*).

#### 2.10.4 Aktualny sposób finansowania w Polsce

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem z dnia 18 lutego 2020 r. we wskazaniu SPMS nie jest finansowana żadna technologia medyczna. Należy zwrócić uwagę, że istnieje prawdopodobieństwo możliwości finansowania mitoksantronu w leczeniu SPMS w ramach grupy JGP (A36 choroby demielinizacyjne), jednak rejestracja mitoksantronu uwzględnia jedynie populację chorych ze stwardnieniem rozsiałym, dla których nie ma już alternatywnych opcji leczenia (*EMA 2016*).

Refundacją w leczeniu SPMS objęte są jedynie leki, które stosowane są w leczeniu objawowym i widnieją w aktualnym Obwieszczeniu MZ. Wśród tych leków znajdują się kortykosteroidy (metylprednizolon), leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu – oksybutynina oraz leki o działaniu rozkurczowym na mięśnie szkieletowe – tizanidyna (Szczegóły dotyczące leków stosowanych w leczeniu objawowym znajdują się w rozdziale 9.2 niniejszego opracowania).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w Polsce obowiązują dwa programy lekowe dedykowane pacjentom ze stwardnieniem rozsiałym:

- B29 „Leczenie stwardnienia rozsialego (ICD-10 G 35)”
- B46 „Leczenie stwardnienia rozsialego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsialego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsialego (ICD-10 G 35)”.

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia oraz koszty leczenia w ramach powyższych programów lekowych zostały przedstawione odpowiednio w rozdziałach 9.3 i 9.2.

W ramach programu B29 finansowaniem ze środków publicznych objęte są technologie: interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Należy zwrócić uwagę, że kryterium kwalifikacji do programu jest brak stwierdzenia SPMS (*MZ 18/02/2020*).

Refundacją w ramach programu B46 objęte są cztery technologie lekowe: fingolimod, natalizumab, okrelizumab oraz kladrybina. Podobnie, jak w przypadku programu B.29 przeciwwskazaniem do włączenia jest stwierdzenie SPMS (*MZ 18/02/2020*).

Szczegółowe informacje dotyczące treści obowiązujących programów lekowych zostały zawarte w rozdziale 9.3.

W niniejszym dokumencie wykonano również szybki przegląd najnowszych (2015-2020) wniosków na portalu AOTMiT dotyczących oceny zasadności objęcia refundacją technologii lekowych ocenianych we wskazaniu do leczenia SPMS. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 25. Leki oceniane przez AOTMiT w leczeniu SPMS w latach 2015-2020.

Lek	Rok	Wskazanie	Opinia
INTERFERON BETA-1B (Betaferon) (AOTMiT 112/2015)	2019	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej	SRP: <b>negatywna</b> - niejednoznaczne wyniki badań klinicznych RP: <b>negatywna</b> – brak jednoznacznie korzystnych wyników badań klinicznych, rozbieżne wyniki wpływu terapii, niepewność oszacowań prawdopodobnych kosztów

### 3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent (siponimod) oparto na zapisach w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz wnioskowanego programu lekowego.

Zgodnie z zapisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Mayzent jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego (SPMS, z ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (*ChPL Mayzent 2020*).

Zgodnie z treścią projektu programu lekowego dla siponimodu do leczenia kwalifikowani będą pacjenci spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- wiek powyżej 18 lat
- wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozсіяnego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald
- rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozсіяnego definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy
- EDSS od 3,0 do 6,5 punktów
- udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6,0 odnotowaną w ciągu ostatnich 24 miesięcy
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji.

Do programu lekowego nie będą włączani chorzy z nadwrażliwością na substancję czynną, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto, dyskwalifikacji podlegają również pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9\*3.

Skuteczność leczenia siponimodem w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie oceniana co 12 miesięcy. Terapia może być przedłużona o kolejny rok, jeśli pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z badania, wśród których wyróżnia się:

- ciążę
- decyzję pacjenta o zakończeniu leczenia

- spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia
- utrzymujący się spadek liczby limfocytów poniżej  $0,2 \times 10^9/l$
- utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy w surowicy
- wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu

Leczenie siponimodem powinno być stosowane tak długo, jak osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Za brak skuteczności leczenia siponimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie dotychczasowej terapii przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:

- pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 punkty w ciągu 12 miesięcy
- EDSS powyżej 8,0

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów wnioskowanego programu lekowego zostały przedstawione w rozdziale 9.4.

## 4 Opis ocenianej interwencji – Mayzent® (siponimod)

14 listopada 2019 r. komitet *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Mayzent (siponimod) we wskazaniu do leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, z ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) w aktywnej fazie choroby. Szczegółowe wskazanie dla siponimodu brzmi: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) z aktywną chorobą potwierdzoną przez rzuty choroby lub aktywne zmiany zapalne w badaniach obrazowych (z ang.: *treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity*) (ChPL Mayzent 2020).

Siponimod stanowi selektywny modulator receptorów S1P<sub>1</sub> i S1P<sub>5</sub> (z ang. *sphingosine-1-phosphate*). Antagonistyczne działanie na te receptory powoduje zahamowanie przechodzenia limfocytów z tkanek limfoidalnych oraz zapobiega recyrkulacji obwodowych limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Siponimod z łatwością przekracza barierę krew-mózg. Badania kliniczne wskazują na korzyści z jego zastosowania w zakresie prewencji neurodegeneracji synaptycznej i promocji remielinizacji w OUN (Kappos 2018).

Mayzent (siponimod) jest dostępny w formie powlekanych tabletek 0,25 mg i 2 mg (CHMP 2019).

Leczenie siponimodem rozpoczyna się od dawki 0,25 mg/d w pierwszym dniu, tak aby 6. dnia osiągnąć dawkę 2 mg (FDA Mayzent 2019, Kappos 2018). W tabeli poniżej przedstawiono schemat 6-dniowego dawkowania siponimodu.

Tabela 26. Dawkowanie siponimodu (FDA Mayzent 2019, Kappos 2018).

Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5	Dzień 6
0,25 mg	0,25 mg	0,50 mg	0,75 mg	1,25 mg	2 mg

Produkt leczniczy Mayzent (siponimod) od marca 2019 r. jest zarejestrowany przez FDA na terenie USA do stosowania we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, w tym odosobniony zespół kliniczny (CIS, z ang. *clinically isolated syndrome*), postać rzutowo-remisyjna oraz aktywna faza wtórnie postępującej postaci MS. Powyższą decyzję podjęto w oparciu o doniesienia pochodzące z badania RCT EXPAND (FDA Mayzent 2019).

## 4.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Mayzent z dnia 24.03.2020 (*ChPL Mayzent 2020*).

Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Mayzent (siponimod).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane: EU/1/19/1414/001-002 Mayzent 2 mg tabletki powlekane: EU/1/19/1414/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	bd.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15.02.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Kod ATC		L04AA42
Dostępne preparaty		Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane Mayzent 2 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Mechanizm działania:</u> Siponimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P). Siponimod wiąże się wybiórczo z dwoma z pięciu receptorów sprzężonych z białkami G (GPCR) dla S1P, czyli S1P1 i S1P5. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P1 na limfocytach, siponimod zapobiega

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

wyjściu limfocytów z węzłów chłonnych. Takie działanie zmniejsza ponowne krążenie limfocytów T w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), aby ograniczyć tam stan zapalny.

Działanie farmakodynamiczne:

#### **Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej**

Siponimod wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej w ciągu 6 godzin od podania pierwszej dawki, spowodowane odwracalnym zatrzymaniem limfocytów w tkankach limfatycznych. Podczas ciągłego codziennego stosowania liczba limfocytów stale zmniejsza się osiągając najmniejszą wartość o medianie (90% CI) liczby limfocytów wynoszącej około 0,560 (0,271-1,08) komórek/nl u typowego pacjenta z SPMS niebędącego pochodzenia japońskiego i z genotypem CYP2C9\*1\*1 lub \*1\*2, co odpowiada 20-30% wartości wyjściowej. Mała liczba limfocytów utrzymuje się podczas codziennego przyjmowania leku. U zdecydowanej większości (90%) pacjentów z SPMS liczba limfocytów powraca do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 10 dni od zakończenia leczenia. Po zakończeniu leczenia siponimodem pozostałe (resztkowe) działanie polegające na zmniejszeniu liczby limfocytów we krwi obwodowej może utrzymywać się przez okres do 3-4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.

#### **Częstość akcji serca i rytm serca**

Siponimod powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego w chwili rozpoczęcia leczenia, które jest mechanistycznie związane z aktywacją dokomórkowych prostowniczych kanałów potasowych sprzężonych z białkiem G (ang. *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) poprzez stymulację receptora S1P1 prowadzącą do hiperpolaryzacji komórek i zmniejszonej pobudliwości. Ze względu na swój czynnościowy antagonizm w receptorach S1P1, początkowe stopniowe zwiększanie dawki siponimodu sukcesywnie zmniejsza czułość kanałów GIRK aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.

#### **Możliwość wydłużenia odstępu QT**

W dokładnym badaniu odstępu QT oceniano wpływ terapeutycznych (2 mg) i supratherapeutycznych (10 mg) dawek siponimodu na repolaryzację serca. Wyniki nie sugerowały działania arytmogennego związanego z wydłużeniem odstępu QT po zastosowaniu siponimodu. Siponimod zwiększał odstęp QTcF skorygowany względem placebo i dostosowany z uwzględnieniem wartości wyjściowych ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) o ponad 5 ms, przy czym maksymalny średni efekt wynosił odpowiednio 7,8 ms (2 mg) i 7,2 ms (10 mg) 3 godziny po podaniu dawki leku. Górna granica jednostronnego 95% CI dla  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  we wszystkich punktach czasowych pozostała poniżej 10 ms. Analiza kategoryjna wykazała brak wartości QTc powyżej 480 ms w trakcie leczenia, brak zwiększenia QTc o ponad 60 ms względem wartości wyjściowych oraz brak skorygowanych lub nieskorygowanych wartości QT/QTc większych niż 500 ms.

#### **Czynność płuc**

Leczenie siponimodem w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych podawanych przez 28 dni nie jest związane z klinicznie istotnym zwiększeniem oporu dróg oddechowych mierzonym za pomocą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i natężonego przepływu wydechowego (FEF) podczas wydychania 25 do 75% natężonej pojemności życiowej (FEF25-75%). Obserwowano nieznaczną tendencję do zmniejszania się FEV1 po podaniu pojedynczych dawek nieterapeutycznych (>10 mg). Wielokrotne dawki siponimodu były związane z łagodnymi do umiarkowanych zmianami FEV1 i FEF25-75%, które nie były zależne od dawki ani pory dnia i nie były związane z występowaniem jakichkolwiek klinicznych objawów zwiększonego oporu dróg oddechowych.

<b>Wskazanie</b>	Produkt leczniczy Mayzent jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis, SPMS</i> ) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych																								
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Leczenie siponimodem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy koniecznie wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić u nich metabolizm leku przy udziale CYP2C9.</p> <p>U pacjentów z genotypem CYP2C9*3*3 nie należy stosować siponimodu.</p> <p>U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (cztery tabletki po 0,25 mg).</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca siponimodu u pacjentów z wszystkimi innymi genotypami CYP2C9 wynosi 2 mg.</p> <p>Produkt leczniczy Mayzent należy przyjmować raz na dobę.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia</u></p> <p>Leczenie należy rozpoczynać od opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki, które wystarcza na 5 dni. Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisaną przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu.</p> <p>Podczas pierwszych 6 dni od rozpoczęcia leczenia zalecaną dawkę dobową należy przyjmować raz na dobę rano, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono schemat stopniowego zwiększania dawki aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej.</p> <table border="1" data-bbox="622 869 2013 1209"> <thead> <tr> <th>Zwiększanie dawki</th> <th>Dawka, jaką należy przyjąć</th> <th>Schemat zwiększania dawki</th> <th>Nazwa dawki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień 1</td> <td>0,25 mg</td> <td>1 x 0,25 mg</td> <td rowspan="5">DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA</td> </tr> <tr> <td>Dzień 2</td> <td>0,25 mg</td> <td>1 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3</td> <td>0,5 mg</td> <td>2 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 4</td> <td>0,75 mg</td> <td>3 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5</td> <td>1,25 mg</td> <td>5 x 0,25 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 6</td> <td>2 mg<sup>1</sup></td> <td>1 x 2 mg</td> <td>DAWKA PODTRZYMUJĄCA</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (4 x 0,25 mg). Dodatkowa ekspozycja wynosząca 0,25 mg w dniu 5. nie ma wpływu na bezpieczeństwo pacjenta.</p> <p><u>Pominięcie dawki (dawek) podczas rozpoczynania leczenia</u></p>	Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki	Dzień 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA	Dzień 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	Dzień 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	Dzień 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	Dzień 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	Dzień 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg	DAWKA PODTRZYMUJĄCA
Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki																						
Dzień 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA																						
Dzień 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg																							
Dzień 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg																							
Dzień 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg																							
Dzień 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg																							
Dzień 6	2 mg <sup>1</sup>	1 x 2 mg	DAWKA PODTRZYMUJĄCA																						



	<p>Jeśli w ciągu pierwszych 6 dni leczenia jednego dnia dojdzie do pominięcia stopniowo zwiększanej dawki, leczenie należy rozpocząć ponownie korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki.</p> <p><u>Pominięcie dawki po 6. dniu leczenia</u></p> <p>W razie pominięcia dawki należy przyjąć przepisaną dawkę w kolejnym wyznaczonym terminie; nie należy podwajać kolejnej dawki.</p> <p><u>Ponowne rozpoczęcie leczenia podtrzymującego po przerwaniu leczenia</u></p> <p>Jeśli leczenie podtrzymujące zostanie przerwane na 4 lub więcej kolejnych dawek dobowych, leczenie siponimodem należy ponownie rozpocząć korzystając z nowego opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Siponimod nie był badany u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci w wieku do 61 lat. Siponimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Farmakologiczne badania kliniczne wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Siponimodu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie u tych pacjentów.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności siponimodu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie doustne. Siponimod przyjmuje się z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połykać w całości popijając wodą.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</li> <li>• Zespół niedoboru odporności.</li> <li>• Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia lub kryptokokowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie.</li> <li>• Czynne nowotwory złośliwe.</li> <li>• Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).</li> <li>• Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego (MI), niestabilna dławica piersiowa, udar/przemijający atak niedokrwienny (TIA), zaostrzenie niewydolności serca (wymagające leczenia szpitalnego) lub niewydolność serca klasy III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których w wywiadzie występuje blok przedsionkowo-komorowy (AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, blok AV trzeciego stopnia, blok zatokowo-przedsionkowy lub zespół chorego węzła zatokowego, jeśli nie mają wszczepionego rozrusznika serca</li> <li>• Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (słabo metabolizujący).</li> <li>• Podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji</li> </ul>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Zakażenia</b></p> <p><u>Ryzyko zakażeń</u></p> <p>Głównym działaniem farmakodynamicznym siponimodu jest zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Działanie to jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Działanie siponimodu na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. Przed rozpoczęciem leczenia powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math> powinna prowadzić do zmniejszenia dawki do 1 mg, ponieważ w badaniach klinicznych dawkę siponimodu zmniejszano u pacjentów z bezwzględną liczbą limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math>. Potwierdzona, bezwzględna liczba limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math> u pacjenta już stosującego siponimod w dawce 1 mg powinna prowadzić do przerwania leczenia siponimodem do czasu osiągnięcia wartości <math>0,6 \times 10^9/l</math> i wówczas można rozważyć wznowienie leczenia siponimodem. Rozpoczęcie leczenia należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Ponieważ resztkowe działanie farmakologiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych może utrzymywać się do 3-4 tygodni po zakończeniu leczenia, w tym okresie należy nadal prowadzić czujną obserwację pacjenta pod kątem zakażeń. Należy pouczyć pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali objawy zakażenia lekarzowi prowadzącemu. U pacjentów z objawami zakażenia podczas terapii należy stosować skuteczne strategie rozpoznania i leczenia. Należy rozważyć wstrzymanie leczenia siponimodem w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia. Po zastosowaniu siponimodu zgłoszono przypadek kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM). Przypadki CM zgłaszano po zastosowaniu innego modulatora receptora sfingozyno-1- fosforanu. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi CM należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. Leczenie siponimodem należy wstrzymać do czasu wykluczenia CM. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Po zastosowaniu siponimodu w programie rozwojowym leku nie zgłoszono żadnego przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); jednak przypadki takie były zgłaszane po zastosowaniu innego modulatora receptora S1P. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), które mogą sugerować PML. W przypadku podejrzenia PML leczenie siponimodem należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W programie rozwoju siponimodu zgłaszano przypadki zakażenia wirusami opryszczki (w tym jeden przypadek reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca [VZV] prowadzący do wystąpienia zapalenia opon mózgowych w przebiegu zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca). Pacjenci bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez lekarza lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko wirusowi VZV powinni zostać poddani badaniu na obecność przeciwciał przeciwko VZV przed rozpoczęciem leczenia siponimodem.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się pełny cykl szczepień przeciwko ospie, po którym należy odczekać 1 miesiąc zanim rozpocznie się leczenie, aby wystąpił pełny efekt szczepienia. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych podczas przyjmowania siponimodu i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli zostaną podane podczas leczenia siponimodem. Zaleca się przerwanie leczenia 1 tydzień przed planowanym szczepieniem i</p>

nie wznawianie go do 4 tygodni po szczepieniu. Przerywając leczenie siponimodem z powodu szczepienia, należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby. Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne. Należy zachować ostrożność podając jednocześnie leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy) ze względu na ryzyko addycyjnego działania na układ immunologiczny podczas takiej terapii.

#### Obrzęk plamki żółtej

W badaniu klinicznym III fazy obrzęk plamki żółtej w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów był częściej zgłaszany po zastosowaniu siponimodu (1,8%) niż placebo (0,2%). Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Ponieważ przypadki obrzęku plamki żółtej występowały również podczas długotrwałego leczenia, pacjenci powinni zgłaszać zaburzenia widzenia występujące w dowolnym momencie podczas leczenia siponimodem i zaleca się ocenę dna oka obejmującą badanie plamki żółtej. Nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej aż do jego ustąpienia. Siponimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie lub występującą wcześniej/współwystępującą chorobą siatkówki, ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku plamki żółtej. Zaleca się, by u tych pacjentów wykonywać badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas stosowania siponimodu, aby wykryć obrzęk plamki żółtej. Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia siponimodem u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej. Zaleca się przerwanie leczenia siponimodem, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk plamki żółtej. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia siponimodem po ustąpieniu obrzęku plamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.

#### Bradyarytmia

Zmniejszenie częstości akcji serca Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i dlatego na początku leczenia stosuje się schemat stopniowego zwiększania dawki umożliwiający osiągnięcie dawki podtrzymującej w dniu 6.. Po podaniu pierwszej dawki w schemacie jej stopniowego zwiększania akcja serca ulega spowolnieniu w ciągu jednej godziny, a maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca w dniu 1. następuje po około 3-4 godzinach. Podczas dalszego zwiększania dawki spowolnienie akcji serca utrzymuje się w kolejnych dniach, przy czym maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca od dnia 1. (wartość początkowa) osiągnięte jest od 5. do 6. dnia leczenia. Największe dobowe zmniejszenie średniej częstości akcji serca mierzonej co godzinę, podane w wartościach bezwzględnych obserwuje się w dniu 1., ze średnim zmniejszeniem tętna o 5 do 6 uderzeń na minutę. Zmniejszenie częstości akcji serca po podaniu dawki leku w kolejnych dniach jest mniej wyraźne. Podczas dalszego nieprzerwanego podawania leku częstość akcji serca zaczyna zwiększać się po dniu 6. i osiąga wartości takie same, jak w grupie otrzymującej placebo w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia. Częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę była rzadko obserwowana. Pacjenci, u których wystąpiła bradykardia, na ogół nie odczuwali żadnych objawów. U kilku pacjentów wystąpiły objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego obejmujące zawroty głowy i ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, które ustąpiły w ciągu 24 godzin bez interwencji. Jeśli to konieczne, zmniejszenie częstości akcji serca wywołane przez siponimod można odwrócić przez pozajelitowe dawki atropiny lub izoprenaliny. Przewodzenie przedsionkowo-komorowe Rozpoczęcie leczenia siponimodem wiąże się z przemijającymi opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, które występują według podobnego schematu czasowego, co zmniejszenie częstości akcji serca obserwowane podczas stopniowego zwiększania dawki. W większości przypadków opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego objawiały się jako bloki przedsionkowo-komorowe (AV) pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w zapisie elektrokardiograficznym). W badaniach klinicznych bloki przedsionkowo-komorowe drugiego stopnia, zazwyczaj typu Mobitz I (Wenckebacha) obserwowano u mniej niż 1,7% pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia. Zaburzenia przewodzenia były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe, ustępowały w ciągu 24 godzin i nie wyma-

gały przerwania leczenia. Zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia u pacjentów z pewnymi występującymi wcześniej chorobami serca W ramach środków ostrożności pacjenci z następującymi chorobami serca powinni być poddani obserwacji przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki siponimodu w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii:- bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <55 uderzeń na minutę),- blok przedsionkowo-komorowy pierwszego lub drugiego stopnia [typu Mobitz I] w wywiadzie,- zawał mięśnia sercowego w wywiadzie lub- niewydolność serca w wywiadzie (pacjenci z niewydolnością serca klasy I i II wg NYHA). U tych pacjentów zaleca się, by przed podaniem dawki i pod koniec okresu obserwacji wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Jeśli po podaniu dawki wystąpi bradyarytmia lub objawy związane z zaburzeniami przewodzenia lub jeśli badanie EKG wykonane po 6 godzinach od podania dawki wykaże nowy blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia lub QTc  $\geq 500$  ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację pacjenta aż do ustąpienia tych objawów/wyników. Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, należy kontynuować monitorowanie pacjenta do następnego dnia i powtórzyć 6-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki. Ze względu na ryzyko poważnych zaburzeń rytmu serca lub istotnej bradykardii, siponimodu nie należy stosować u pacjentów z:- występującymi w wywiadzie objawową bradykardią lub nawracającymi omdleniami, - niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub- ciężkim, nieleczonym bezdechem sennym. U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważyć wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia oraz należy skonsultować się z kardiologiem przed rozpoczęciem leczenia, aby ustalić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta. Wnikliwe badanie QT wykazało brak istotnego bezpośredniego wpływu siponimodu na wydłużenie odstępu QT oraz brak potencjalnego arytmogennego działania siponimodu związanego z wydłużeniem odstępu QT. Rozpoczęcie leczenia może spowodować zmniejszenie częstości akcji serca i pośrednie wydłużenie odstępu QT w fazie stopniowego zwiększania dawki. Stosowanie siponimodu nie było badane u pacjentów z istotnym wydłużeniem odstępu QT (QTc >500 ms) lub u pacjentów leczonych produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT. Jeśli leczenie siponimodem jest rozważane u pacjentów z wcześniej występującym istotnym wydłużeniem odstępu QT lub u pacjentów już leczonych produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT o znanych właściwościach arytmogennych, należy skonsultować się z kardiologiem przed rozpoczęciem leczenia, aby określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta podczas rozpoczynania leczenia. Stosowanie siponimodu nie było badane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, prokainamidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków przeciwarrytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków torsade de pointes u pacjentów z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie leczenia powoduje zmniejszenie częstości akcji serca, siponimodu nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi podczas rozpoczynania leczenia. Doświadczenie ze stosowaniem siponimodu jest ograniczone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki blokujące kanały wapniowe spowalniające czynność serca (takie jak werapamil lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna lub digoksyna), ponieważ te produkty lecznicze nie były badane u pacjentów otrzymujących siponimod w badaniach klinicznych. Jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na częstość akcji serca na ogół nie należy rozpoczynać leczenia siponimodem u pacjentów przyjmujących jednocześnie te substancje. U tych pacjentów leczenie siponimodem należy rozważać wyłącznie, jeśli przewidywane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia. Jeśli podczas rozpoczynania leczenia siponimodem rozważa się jednocześnie leczenie jedną z wyżej wymienionych substancji, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca lub odpowiedniego monitorowania podczas rozpoczynania leczenia. Działanie bradyarytmiczne jest bardziej nasilone, gdy siponimod jest dodawany do terapii lekami beta-adrenolitycznymi. U pacjentów otrzymujących lek beta-adrenolityczny w stałej dawce, przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić częstość akcji serca w spoczynku. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi >50 uderzeń na minutę w trakcie przewlekłego leczenia lekiem beta-adrenolitycznym, można rozpocząć leczenie siponimodem. Jeśli częstość

akcji serca w spoczynku wynosi  $\leq 50$  uderzeń na minutę, wówczas leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy przerwać aż do czasu, gdy wyjściowa częstość akcji serca wyniesie  $>50$  uderzeń na minutę. Można wówczas rozpocząć leczenie siponimodem, a leczenie lekiem beta-adrenolitycznym można wznowić po tym, jak dawka siponimodu zostanie zwiększona do docelowej dawki podtrzymującej.

#### Czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. wykonanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. W badaniu klinicznym III fazy aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) wynosząca trzykrotność górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 5,6% pacjentów leczonych siponimodem w dawce 2 mg w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie przerywano, jeśli zwiększenie to przekraczało 3-krotny wzrost, a u pacjenta występowały objawy związane z zaburzeniami czynności wątroby lub jeśli zwiększenie to przekraczało 5-krotny wzrost. W badaniu klinicznym III fazy 1% wszystkich przypadków przerwania leczenia spełniał jedno z tych kryteriów. U pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, należy zbadać aktywność enzymów wątrobowych i przerwać leczenie siponimodem, jeśli potwierdzone będzie istotne uszkodzenie wątroby. Wznowienie terapii będzie zależało od stwierdzenia innej przyczyny uszkodzenia wątroby oraz od korzyści dla pacjenta wynikających ze wznowienia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby. Mimo że nie ma danych pozwalających stwierdzić, że u pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości wyników testów czynnościowych wątroby podczas przyjmowania siponimodu, należy zachować ostrożność u pacjentów z istotną chorobą wątroby w wywiadzie.

#### Nowotwory skóry

W badaniu A2304 najczęstszym nowotworem był rak podstawnokomórkowy, który zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej siponimod w dawce 2 mg (1,01%, 12 pacjentów) i w grupie otrzymującej placebo (1,23%, 7 pacjentów). Jednak inne nowotwory złośliwe skóry, w tym czerniak, były również zgłaszane u pacjentów leczonych siponimodem oraz u pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie innym modulatorem S1P. Pacjentów leczonych siponimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Pacjenci ci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniowaniem UVB lub fotochemioterapii PUVA.

#### Nieoczekiwane neurologiczne lub psychiczne objawy podmiotowe/przedmiotowe

Po zastosowaniu innego modulatora receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P) zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Zdarzeń takich nie zgłaszano po zastosowaniu siponimodu w programie rozwoju leku. Jeśli jednak u pacjenta leczonego siponimodem wystąpią jakiegokolwiek nieoczekiwane podmiotowe/przedmiotowe objawy neurologiczne lub psychiczne (np. deficyty poznawcze, zmiany zachowania, korowe zaburzenia widzenia lub wszelkie inne neurologiczne korowe objawy podmiotowe/przedmiotowe lub wszelkie podmiotowe/przedmiotowe objawy wskazujące na zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego) bądź przyspieszenie pogarszania się stanu neurologicznego, należy niezwłocznie przeprowadzić u pacjenta pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI.

#### Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie działań dotychczas stosowanych leków na układ immunologiczny pacjenta (tj. cytopenii). Ze względu na charakterystykę i czas trwania immunosupresyjnych działań alemtuzumabu opisanych w informacji

o tym produkcie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia siponimodem po leczeniu alemtuzumabem. Leczenie siponimodem można na ogół rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru.

#### Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych; u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia siponimodem. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS nadciśnienie tętnicze zgłaszano częściej u pacjentów leczonych siponimodem (12,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (9,0%). Leczenie siponimodem spowodowało zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, a działanie to rozpoczęło się wcześniej po rozpoczęciu leczenia, osiągając maksymalne nasilenie po około 6 miesiącach leczenia (ciśnienie skurczowe 3 mmHg, ciśnienie rozkurczowe 1,2 mmHg), a następnie pozostając na stabilnym poziomie. Działanie to utrzymywało się w miarę kontynuowania leczenia. Podczas leczenia siponimodem należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi.

#### Genotyp CYP2C9

Przed rozpoczęciem leczenia siponimodem u pacjentów należy wykonać badanie genotypu CYP2C9, aby określić aktywność izoenzymu CYP2C9. Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9\*3 (genotyp CYP2C9\*3\*3: około 0,3 do 0,4% populacji) nie powinni być leczeni siponimodem. Stosowanie siponimodu u tych pacjentów powoduje znaczne zwiększenie stężenia siponimodu w osoczu. Aby uniknąć zwiększonej ekspozycji na siponimod zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg na dobę u pacjentów z genotypem CYP2C9\*2\*3 (1,4-1,7% populacji) oraz u pacjentów z genotypem \*1\*3 (9-12% populacji).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na ryzyko dla płodu siponimod jest przeciwwskazany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o tym ryzyku dla płodu, muszą uzyskać negatywny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia.

#### Przerwanie leczenia siponimodem

Po przerwaniu leczenia innym modulatorem receptora S1P rzadko zgłaszano występowanie ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efektu z odbicia. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkiego zaostrzenia choroby po przerwaniu leczenia siponimodem. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich istotne objawy możliwego ciężkiego zaostrzenia choroby lub nawrotu dużej aktywności choroby po zakończeniu leczenia siponimodem, i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie. Po przerwaniu leczenia siponimodem lek utrzymuje się we krwi przez okres do 10 dni. Rozpoczęcie innego leczenia w tym czasie spowoduje jednoczesną ekspozycję na siponimod. U zdecydowanej większości (90%) pacjentów z SPMS liczba limfocytów powraca do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 10 dni od zakończenia leczenia. Jednak resztkowe działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, mogą utrzymywać się do 3-4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. Stosowanie leków immunosupresyjnych w tym okresie może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego należy zachować ostrożność przez 3 do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Wpływ na wyniki badań hematologicznych

Siponimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi poprzez ich redystrybucję do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych siponimodem. Badania laboratoryjne z

	<p>wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej objętości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Tabletki zawierają lecytynę sojową. Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować siponimodu. Tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Brak informacji</p>

## 4.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Mayzent nie jest objęty refundacją w warunkach polskich (MZ 18/02/2020).

## 5 Przegląd rekomendacji agencji HTA

### 5.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Mayzent (siponimod) nie był do tej pory oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### 5.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Nie odnaleziono żadnego dokumentu dotyczącego oceny zasadności finansowania siponimodu, odnaleziono informacje o toczącym się procesie oceny efektywności klinicznej i zasadności objęcia refundacją na stronach: CADTH, SMC, NICE oraz NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2020 r.



Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Mayzent (siponimod).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	2019 r.	negatywna	Nie rekomenduje się uwzględnienia siponimodu na liście leków refundowanych w leczeniu SPMS ( <i>PBAC 2019</i> ).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	bd.	bd.	W związku z oceną NICE, siponimod nie będzie oceniany przez AWMSG ( <i>AWMSG 2020</i> ).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2019 r.	–	Produkt leczniczy siponimod w trakcie oceny efektywności klinicznej we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego ( <i>CADTH 2020</i> ).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	bd.	bd.	bd.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	bd.	bd.	Mayzent (siponimod) w trakcie oceny we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą w postaci rzutów choroby lub aktywnych zmian zapalnych w badaniach obrazowych ( <i>SMC 2020</i> )
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2019 r.	–	Produkt siponimod w trakcie oceny efektywności klinicznej we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego ( <i>NICE 2019</i> ). Szacowana data publikacji dokumentu: 27.05.2020 r.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	bd.	bd.	W trakcie oceny ( <i>G-BA 2020</i> ).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	bd.	bd.	Zarekomendowano pełną ocenę skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną, wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ( <i>NCPE 2020</i> ).

Komitet *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odrzucił wniosek o uwzględnienie siponimodu na liście leków refundowanych we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Jednocześnie eksperci podkreślają znaczną potrzebę kliniczną skutecznych terapii w tym obszarze leczniczym. Jednakże, według autorów rekomendacji właściwe miejsce zastosowania siponimodu w algorytmie leczenia MS nie jest jednoznaczne. Swoją decyzję oparto na podstawie wyników badania

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

*EXPAND*. Podkreślono, że po uwzględnieniu dostępnych danych nie było możliwe wyciągnięcie wniosków dotyczących porównania efektywności klinicznej siponimodu z innymi DMT, ponieważ w przedłożonym dokumencie nie przedstawiono porównań pośrednich. Ponadto, eksperci PBAC wykazali również wątpliwości, co do poprawności przeprowadzenia analizy ekonomicznej. Komitet PBAC podkreśla możliwość przeprowadzenia kolejnej oceny siponimodu po modyfikacji kosztów. Ponadto, autorzy zwracają uwagę na trudność w definicji poszczególnych postaci klinicznych oraz kryteriów przejścia RRMS w SPMS. Wobec powyższego, eksperci uznali, że właściwe może być włączenie siponimodu do istniejącego algorytmu leczenia RRMS w celu zapewnienia klinicytom elastyczności w wyborze najbardziej odpowiedniej terapii indywidualnie dobranej dla poszczególnych chorych. Takie podejście umożliwiłoby również pacjentom powrót do DMT stosowanych we wskazaniu do leczenia RRMS po leczeniu siponimodem, jeśli takie postępowanie zostałyby uznane za odpowiednie. Zgodnie z tym, PBAC rozważa możliwość przeprowadzenia kolejnej oceny siponimodu w ponownym wniosku z uwzględnieniem porównania z DMT wśród osób z RRMS (*PBAC 2019*).

### 5.2.1 Ocena EUnetHTA

**EUnetHTA** jest siecią europejskich organizacji działających w obszarze HTA, która powstała **1 stycznia 2006** roku. Od marca 2006 r. działa w niej również polski AOTMiT jako partner współpracujący (*AOTMiT 2020*). Z tego względu stronę internetową organizacji przeszukano celem odnalezienia analiz dotyczących siponimodu w leczeniu pacjentów z SPMS.

Odnaleziono raport EUnetHTA na temat stosowania siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego (*EUnetHTA 2020*). Aktywność chorobową zdefiniowano jako obecność rzutów choroby lub cechy aktywności zapalnej w badaniu MRI. Jak zaznaczyli autorzy raportu, jego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa siponimodu względem odpowiednich komparatorów – wstępnie wskazano, że ma to być interferon beta-1a, interferon beta-1b, mitoksantron, okrelizumab, natalizumab, fingolimod, kladrybina oraz rytuksymab (wszystkie w skojarzeniu z najlepszą dostępną opieką [BSC, z ang. *best supportive care*], czyli leczenie objawowe za pomocą fizykoterapii oraz interwencji farmakologicznych, np. famprydydy w przypadku trudności w chodzeniu bądź baklofenu lub tyzanidyny w przypadku spastyczności [leki modyfikujące przebieg choroby zostały wykluczone z tej grupy]). Ostatecznie z grupy komparatorów usunięto mitoksantron. Wskazano na bardzo szczątkowe dowody naukowe o jego skuteczności, pochodzące z badania *MIMS* (*Hartung 2002*), uwzględniającego pacjentów z pogorszeniem RRMS (*worsening relapsing-remitting multiple sclerosis*)

lub SPMS, które ogranicza po pierwsze to, że nie przedstawiono oddzielnych wyników dla grupy pacjentów z SPMS oraz dodatkowo zaznaczony fakt, że terapia z jego udziałem jest związana z dużym ryzykiem pojawienia się kardiotoxyczności i białaczki. Ponadto podkreślono, że mitoksantron jest wskazany tylko u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, dla których nie ma już alternatywnych opcji leczenia, zgodnie z dokumentami EMA (EMA 2016).

Przegląd systematyczny dostępnych danych o powyższych interwencjach wykonano 17 października 2018 r., a zaktualizowano go 21 marca 2019 r. Za krytycznie ważne uznano przedstawienie wyników dotyczących CDP-6, a także innych analiz progresji niepełnosprawności, śmiertelności (w tym związanej z prowadzonym leczeniem), jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych ciężkich i prowadzących do przerwania stosowanej terapii. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem metody Buchera, jak i metaanalizy sieciowej (której wyniki były jednak identyczne z wynikami metody Buchera z uwagi na jeden wspólny komparator w postaci placebo). Dodatkowo przeprowadzono również analizy w populacji ogólnej badań, w tym także z dopasowaniem na potencjalne różnice w charakterystykach wyjściowych między chorym w poszczególnych badaniach (np. analizę MAIC). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 23 próby RCT (chorzy z SPMS), ale tylko w czterech odnaleziono informacje na temat podgrupy pacjentów z SPMS z rzutami (co utożsamiano z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego – szczegóły zamieszczono w przypisie poniższej tabeli): *EXPAND* (Kappos 2018), *Nordic SPMS Study* (Andersen 2014), *SPECTRIMS* (Li 2001, *SPECTRIMS SG* 2001) oraz *European Study* (Kappos 1998, Kappos 2001).

Jak wskazali autorzy raportu w podsumowaniu wyników, u pacjentów z SPMS z rzutami (*relapsing SPMS*) nie odnotowano istotnych różnic w ocenie progresji niepełnosprawności pomiędzy siponimodem, a interferonem beta-1a w dawce 22 µg/tydzień, interferonem beta-1b w dawce 250 µg co drugi dzień oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg/3 razy na tydzień. W ocenie częstości rzutów podobnie nie stwierdzono znamienych różnic między siponimodem a interferonem beta-1a w dawce 22 µg/3 razy na tydzień oraz interferonem beta-1a w dawce 44 µg/3 razy na tydzień. Wszystkie te wyniki pochodzą z porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Autorzy podkreślili, że jakość przytaczanych dowodów jest bardzo niska, a więc uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo wskazali, że zastosowanie siponimodu wymaga określenia genotypów CYP2C9, co nie jest standardową praktyką kliniczną i może być niedostępne w niektórych krajach. Wskazano także, że dla większości wskazanych komparatorów, które są stosowane w europejskiej praktyce klinicznej (okrelizumabu, natalizumabu, fingolimodu, kladrybiny i rytuksymabu), nie było ani bezpośrednich, ani pośrednich dowodów

naukowych, które można było wykorzystać do porównania z siponimodem, a co za tym idzie zarekomendowano konieczność prowadzenia dalszych badań.

Tabela 29. Opis raportu EUnetHTA na temat siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego.

Cel i konflikt interesów	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>Przeglądy bez metaanalizy</b>				
<p>Opis siponimodu w leczeniu aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego</p> <p><u>konflikt interesów</u>: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny</u>: Przeszukane bazy danych: MEDLINE, MEDLINE <i>In-Process</i>, the Cochrane Library, <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) i Embase</p> <p>Dodatkowo przeszukano doniesienia konferencyjne z różnych spotkań z ostatnich 3 lat (2016-2018).</p> <p>Poszukiwano informacji tylko w języku angielskim.</p> <p>Data wykonania przeglądu: 17 października 2018 r.</p> <p>Data aktualizacji przeglądu: 21 marca 2019 r.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja</u>: siponimod</p> <p>• <u>Oceniane komparatory</u>: interferon beta-1a, interferon beta-1b, mitoksantron, okrelizumab, natalizumab, fingolimod, kladrybina oraz rytuksymab (mitoksantron został ostatecznie usunięty z tej listy)</p> <p>• <u>Oceniana populacja</u>: aktywna postać wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego*</p> <p>• <u>Rodzaj badań</u>: badania RCT</p>	<p>Badania włączone do oceny siponimodu: <i>EXPAND</i></p> <p>Inne włączone badania: <i>Nordic SPMS Study</i> (interferon beta-1a 22 µg/tydzień), <i>SPECTRIMS</i> (22 µg/tydzień 3x/tydzień i 44 µg 3x/tydzień) oraz <i>European Study</i> (Interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień)</p>	<p><u>Porównanie pośrednie metodą Buchera (aktywna postać wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego)</u>:</p> <p><i>Skuteczność</i> – CDP-6 (podgrupa pacjentów z rzutami w ciągu 4 lat przed włączeniem), SIP vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta-1a (22 µg/tydzień): HR = 0,70 (95% CI: 0,43; 1,15)</li> </ul> <p><i>Skuteczność</i> – CDP-3 (33 miesiące, podgrupa pacjentów z rzutami w ciągu 2 lat przed włączeniem), SIP vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta-1b (250 µg co drugi dzień): OR = 0,88 (95% CI: 0,53; 1,47)</li> </ul> <p><i>Skuteczność</i> – CDP-3 (podgrupa pacjentów z rzutami w ciągu 2 lat przed włączeniem), SIP vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta-1a (44 µg 3x/tydzień): HR = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,42)</li> </ul> <p><i>Skuteczność</i> – ARR (podgrupa pacjentów z rzutami w ciągu 2 lat przed włączeniem), SIP vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta-1a (22 µg 3x/tydzień): Rate ratio = 1,10 (95% CI: 0,65; 1,87)</li> <li>• Interferon beta-1a (44 µg 3x/tydzień): Rate ratio = 0,94 (95% CI: 0,59; 1,49)</li> </ul> <p><i>Bezpieczeństwo</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie odnaleziono informacji na temat zdarzeń niepożądanych u pacjentów z aktywną postacią SPMS</li> </ul>	<p>Wykazano brak istotnych różnic w ocenie CDP (3 lub 6 miesięcy) i ARR między siponimodem, a interferonem beta-1a lub beta-1b w różnych dawkach. Autorzy podkreślili, że jakość przytoczonych dowodów jest bardzo niska, a więc uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością. Z uwagi na brak dowodów naukowych w wybranej populacji docelowej dla większości wytypowanych komparatorów zarekomendowano konieczność prowadzenia dalszych badań.</p>

\* zaznaczono, że z badania dla siponimodu (*EXPAND*) informacje dotyczące chorych z aktywną postacią SPMS odnaleziono w analizie *post-hoc*; wskazano także, że żadne badań dla komparatorów nie oceniało aktywnej postaci SPMS określonej jako obecność rzutów w ciągu co najmniej roku wstecz i/lub aktywności choroby w analizie MRI – zatem w celu przeprowadzenia porównania metodą Buchera z badania *EXPAND* wykorzystano dane określone jako SPMS z rzutami (*relapsing SPMS*) w oparciu o indywidualne dane pacjentów (uzasadniono to

---

faktem, że podgrupy definiowane jako „*active*” i „*relapsing*” uzyskują podobne wyniki CDP (dla 3 lub 6 miesięcy); zaznaczono przy tym jednak, że z uwagi na odmienne definicje rzutu (*relapsing*) interpretacja i wiarygodność wyników jest ograniczona; autorzy przedstawili także dodatkowe analizy w populacji ogólnej, których danych nie przedstawiono z uwagi na to, że docelową populacją niniejszej analizy jest aktywna postać SPMS.

## 6 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W leczeniu pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozlanego stosuje się leczenie objawowe, leczenie rzutów oraz terapie modyfikujące przebieg choroby. Najszerszy wybór technologii DMT dotyczy leczenia postaci RRMS. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone, a badania kliniczne nad lekami powszechnie stosowanymi w RRMS przynoszą mierne korzyści. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych w leczeniu pacjentów z SPMS rozważa się możliwość zastosowania interferonu beta oraz mitoksantronu (szczegóły w rozdziale 2.10).

Według treści Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. wśród terapii objętych finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozlanym znajdują się jedynie technologie dedykowane pacjentom z rzutowo-remisyjną lub pierwotnie postępującą postacią choroby (programy lekowe B.29 i B.46; *MZ 18/02/2020*). Aktualnie w Polsce żaden z leków należących do preparatów modyfikujących przebieg choroby nie jest refundowany we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci choroby. Stwierdzenie SPMS uniemożliwia kwalifikację pacjentów do programów lekowych B.29 i B.46, a przejście choroby w postać wtórnie postępującą w trakcie leczenia DMT stanowi kryterium wyłączenia pacjentów z obu programów (*MZ 18/02/2020*).

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną siponimod jest lekiem z udowodnioną skutecznością w kontekście opóźnienia progresji niepełnosprawności zarejestrowanym do stosowania we wskazaniu do leczenia SPMS, z aktywną postacią choroby. Wobec braku alternatywnej opcji terapeutycznej rekomendowanej

w tym wskazaniu, która byłaby refundowana w Polsce i stanowiła aktualny standard leczenia, za komparator dla ocenianej interwencji w analizach przyjęto **najlepszą terapię podtrzymującą** (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, dodatkowo stosowane w badaniach RCT celem zaślepienia interwencji.

Powyższą decyzję uzasadnia się przesłankami klinicznymi, zapisami rejestracyjnymi i/lub brakiem finansowania ze środków publicznych terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe – interferonów, mitoksantronu i azatiopryny. Azatiopryna jest produktem, który nie został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia SPMS, dlatego nie powinna zostać uznana jako komparator dla ocenianej interwencji. Wśród wskazań do stosowania mitoksantronu znajduje się leczenie pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczniczych (*ChPL Mitoxantron Sandoz 2019*). Należy zwrócić uwagę, że zastosowanie terapii mitoksantronem wiąże się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa – wśród chorych odnotowano przypadki ciężkiego powikłania związanego z uszkodzeniem mięśnia sercowego (ze względu na podobieństwo budowy do innych antracyklin), a długotrwała terapia wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju białaczek (*Paul 2007, Boneschi 2013*). Ponadto, skuteczność tego leku w leczeniu SPMS jest wątpliwa (przegląd systematyczny dostępnych badań RCT dla mitoksantronu przedstawiono w załączniku analizy klinicznej). Jak stwierdzono w polskich wytycznych (*PTN 2016*) ograniczone wyniki randomizowanego badania wykazały skuteczność mitoksantronu w leczeniu SPMS, ale nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzyści klinicznej wśród chorych z SPMS bez nakładających się rzutów (*Hartung 2002*). Z kolei w badaniu na małej grupie pacjentów z pogarszającym się przebiegiem SPMS, wśród których stosowano mitoksantron przez 2 lata nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie skali sprawności EDSS w czasie leczenia i rok po zakończeniu terapii (*Khatri 2006*). Natomiast wg niektórych autorów mitoksantron mógłby znaleźć zastosowanie wśród pacjentów w przejściowym okresie pomiędzy RRMS i SPMS (*PTN 2016, Wawrzyniak 2020*). Produkt leczniczy Mitoksantron-Ebewe był oceniany przez agencję AOTMiT w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu do leczenia m.in. wtórnie postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego (*Mitroksantron AWA 2015*). Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uznali za zasadne finansowanie mitoksantronu w powyższym wskazaniu w ramach chemioterapii pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto mitoksantronu w ramach importu docelowego (*SPR 115/2015, Rekomendacja 68/2015*), jednak na chwilę obecną mitoksantron nie jest refundowany w ramach wykazu we wskazaniu SPMS w warunkach polskich (*MZ 18/02/2020*). Zgodnie z informacją przedstawioną w raporcie *Mitroksantron AWA 2015*, istnieje prawdopodobna możliwość finansowania mitoksantronu ze środków publicznych w ramach grupy JPG (A36 choroby demielinizacyjne). Najnowsze dane z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM

(Brola 2019) wskazują jednak, że aktywne leczenie w Polsce, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu otrzymuje niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%), co potwierdza zasadność przyjęcia leczenia objawowego jako właściwego komparatora w analizie. Na niezasadność uwzględnienia mitoksantronu jako technologii opcjonalnej wobec siponimodu wskazuje również raport *EUnetHTA*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego. Jak podkreślono w raporcie, bardzo szczątkowe dowody naukowe o skuteczności mitoksantronu, pochodzące z badania *MIMS* (Hartung 2002), uwzględniającego pacjentów z pogorszeniem RRMS (*worsening relapsing-remitting multiple sclerosis*) lub SPMS, ogranicza dodatkowo fakt, że terapia z jego udziałem jest związana z dużym ryzykiem pojawienia się kardiotoxyczności i białaczki. W badaniu tym nie przedstawiono również oddzielnych informacji dla pacjentów z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym, co jako ograniczenie tej próby podkreślono w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Betaferon (interferon- $\beta$ -1b) we wskazaniu „leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)” (AOTMiT AWA Betaferon 2018). Ponadto w raporcie *EUnetHTA* podkreślono, że mitoksantron jest wskazany tylko u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, dla których nie ma już alternatywnych opcji leczenia, zgodnie z dokumentami EMA (EMA 2016). Biorąc pod uwagę powyższe, w raporcie *EUnetHTA* wykluczono mitoksantron z listy komparatorów (*EUnetHTA* 2020).

Podsumowanie wyboru potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentacją za i przeciw wyborowi jako komparatora.

Rozważana technologia	Argumenty	Decyzja
Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, z ang. <i>Best Supportive Care</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak terapii finansowanych w Polsce w leczeniu SPMS</li> <li>▪ analogia do wniosku dla produktu Ocrevus w leczeniu PPMS (Ocrevus AWA 2018)</li> </ul>	TAK
Mitoksantron	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rekomendowany przez towarzystwa naukowe na podstawie mało wiarygodnych badań</li> <li>▪ prawdopodobna możliwość refundacji w warunkach polskich w ramach grupy JPG (A36 choroby demielinizacyjne), ale jego zastosowanie ogranicza duże ryzyko pojawienia się kardiotoxyczności i białaczki oraz szczątkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie u pacjentów z SPMS</li> <li>▪ brak rejestracji do stosowania w leczeniu SPMS na terenie UE, wskazanie rejestracyjne dotyczy wysoce aktywnej, <b>nawracającej</b> postaci stwardnienia rozsianego i szybko postępującej niepełnosprawności, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia</li> </ul>	NIE

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby



Rozważana technologia	Argumenty	Decyzja
Interferon beta-1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rekomendowany przez towarzystwa naukowe</li> <li>▪ brak refundacji w warunkach polskich</li> <li>▪ brak rejestracji do stosowania w leczeniu SPMS na terenie UE (produkt leczniczy Rebif zarejestrowany do stosowania w leczeniu MS z rzutami, produkt leczniczy Avonex przeciwwskazany u pacjentów z postępującą postacią MS)</li> </ul>	<b>NIE</b>
Interferon beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ produkt leczniczy Extavia zarejestrowany na terenie UE do leczenia SPMS</li> <li>▪ rekomendowany przez towarzystwa naukowe</li> <li>▪ brak refundacji w warunkach polskich</li> </ul>	<b>NIE</b>

## 7 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Stwardnienie rozsiane należy do schorzeń o przewlekłym przebiegu i zazwyczaj powolnym postępie choroby. Wobec powyższego ocena śmiertelności w przypadku tej jednostki chorobowej może stanowić utrudnienie, ale zgodnie z Wytycznymi AOTMiT należy ją uwzględnić w raporcie pod warunkiem dostępności danych klinicznych (AOTMiT 2016).

Przedmiotem niniejszego raportu jest wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się postępującą niepełnosprawnością, niezależnie od występowania rzutów choroby, które mogą, ale nie muszą występować w jej przebiegu. Wobec powyższego, wśród punktów końcowych ocenianych przede wszystkim w badaniach klinicznych należy uwzględnić ocenę progresji niesprawności, którą dokonuje się za pomocą parametru **CDP** (z ang. *confirmed disability progression*), czyli **potwierdzonej progresji niepełnosprawności**. Potwierdzenie progresji niepełnosprawności może następować zarówno w okresie 3 (CDP-3), jak i 6 miesięcy (CDP-6), przy czym ocena po 3 miesiącach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *EXPAND*, co jest zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków, sugerującej w 2015 roku, że ocena 3-miesięczna jest bardziej miarodajna (*Kappos 2018, EMA 2015*). W badaniu *EXPAND* progresję definiowano jako wzrost o 1 punkt w skali EDSS, jeśli wyjściowo wynosił 3,0-5,0 punktów, lub wzrost o 0,5 pkt, jeśli wyjściowo punktacja EDSS wynosiła 5,5-6,5.

Z racji znacznego upośledzenia funkcji mobilnych wśród pacjentów z SPMS istotnym punktem końcowym, który powinien być brany pod uwagę w badaniach klinicznych jest ocena niesprawności kończyn

przeprowadzana np. przy pomocy **testu T25FW (z ang. 25-foot walk test)**. W przypadku tej próby mierzony jest czas wykonania dystansu 25 stóp bez pomocy drugiej osoby (75,76 m). Zmiana przekraczająca 20% w wyniku tego testu uważana jest powszechnie za różnicę istotną klinicznie. Potwierdzenie pogorszenia istotnego klinicznie może następować w określonym okresie czasu, np. 3 miesiące nawiązując do CDP-3. Innym testem mobilności może być **ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. Multiple Sclerosis Walking Scale)**, która stanowi listę 12 pytań, na które pacjent odpowiada samodzielnie.

W badaniach klinicznych mających na celu ocenę skuteczności technologii w zastosowaniu w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach punktów końcowych należy również uwzględnić wyniki obrazowania MRI. Parametry oceniane w rezonansie magnetycznym służą w szczególności do oceny **aktywności choroby** (objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-założym [T1 Gd+]) oraz **zmiany objętości mózgu** (w tym istoty szarej i wzgórza), co jest związane z postępem niepełnosprawności i **zaburzeniami funkcji poznawczych** (możliwych do oceny za pomocą różnych skal). Analiza obrazowania MRI jest zalecanym przez EMA punktem końcowym w badaniach dla nowych leków w terapii MS, ale podkreśla się, że punkty te powinny stanowić wartość uzupełniającą, nie mogą być traktowane jako punkty pierwszorzędowe, a ich interpretacja powinna podlegać spójnej ocenie wraz z rezultatami klinicznych punktów końcowych (EMA 2015).

Eksperti EMA zwracają uwagę, że w przypadku postaci SPMS nie wyklucza się możliwości występowania rzutów choroby. Wobec powyższego, w badaniach klinicznych w tej grupie chorych należy przeprowadzić ocenę punktów końcowych uwzględniających analizę nakładających się rzutów. Podkreśla się użyteczność oceny **częstości rzutów choroby** oraz **średniorocznej częstości rzutów choroby (ARR, z ang. annual relapsed rate)**, a także czasu do wystąpienia rzutu choroby (EMA 2015).

Analiza kliniczna będzie również zawierała ocenę bezpieczeństwa, na którą składają się wszystkie **zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. Adverse Events)** ze szczególnym uwzględnieniem zgonów i innych ciężkich AEs.

## 8 Zakres analiz

### 8.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci choroby w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 31. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek od 18 roku życia;</li> <li>▪ wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a</li> <li>▪ rozpoznanie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych Lublina, aktywnej klinicznie lub radiologicznie</li> <li>▪ EDSS od 3,0 do 6,5 punktu</li> <li>▪ udokumentowana progresja EDSS wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS &lt; 6,0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dopuszczano możliwość włączania badań klinicznych prowadzonych w szerszej populacji pod warunkiem obecności wyników w docelowej podgrupie pacjentów</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siponimod 2 mg w postaci doustnej tabletki raz dziennie</li> </ul>	

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, z ang. Best Supportive Care)/placebo</li> </ul>	
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzona progresja niesprawności w EDSS utrzymująca się przez przynajmniej 3 lub 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6)</li> <li>▪ średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, <i>annualised relapse rate</i>)</li> <li>▪ czas do wystąpienia rzutu choroby</li> <li>▪ potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, z ang. <i>25-foot walk test</i>)</li> <li>▪ Ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. <i>Multiple Sclerosis Walking Scale</i>)</li> <li>▪ zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2</li> <li>▪ liczba nowych lub powiększających się ognisk chorobowych w obrazie T2</li> <li>▪ liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 (T1 Gd+)</li> <li>▪ zmiana objętości mózgu (w tym zmiany objętości istoty szarej i wzgórza)</li> <li>▪ ocena zaburzeń funkcji poznawczych</li> <li>▪ jakość życia</li> <li>▪ przeżycie całkowite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena farmakokinetyczna</li> <li>▪ ocena związku parametrów biochemicznych z efektywnością leczenia</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>badania pierwotne:</b> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia</li> <li>▪ <b>badania wtórne:</b> przeglądy systematyczne, oceniające siponimod stosowany w leczeniu docelowej populacji chorych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy</li> <li>▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej</li> <li>▪ opracowania wtórne nieposiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny siponimodu</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 8.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mayzent w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Mayzent w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 8.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Mayzent jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Mayzent w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego (SPMS).

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Mayzent. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia SPMS. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świad-

---

czeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 9 Załączniki

### 9.1 Opis skali

#### 9.1.1 EDSS

W ocenie stanu klinicznego chorych na MS najczęściej stosuje się 10-punktową rozszerzoną skalę niepełności ruchowej EDSS (z ang. *Expanded Disability Status Scale*), w której 0 oznacza brak objawów, a 10 zgon spowodowany chorobą. Skala obejmuje ocenę niepełności w zakresie ośmiu układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych (Członkowska 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tej skali.

Tabela 32. Rozszerzona skala niepełności ruchowej EDSS (Członkowska 2019).

Pkt	Opis
0,0	prawidłowy stan neurologiczny
1,0	brak niepełności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	brak niepełności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	minimalna niepełność w jednym UC
2,5	niewielka niepełność w jednym UC lub minimalna niepełność w dwóch UC
3,0	umiarkowana niepełność w jednym UC albo niewielka niepełność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niepełność w jednym UC i więcej niż minimalną niepełność w kilku innych UC
4,0	chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niepełności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niepełnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niepełność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niepełność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron



Pkt	Opis
7,0	nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/potykać
10,0	zgon z powodu stwardnienia rozsianego

UC układ czynnościowy.

Tabela 33. Ocena systemów funkcjonalnych (Kurtzke 1983).

Liczba punktów	Opis
<b>Funkcja układu piramidowego</b>	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2	Minimalne upośledzenie czynności
3	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6	Tetraplegia
<b>Funkcja mózdzku</b>	
0	Prawidłowa
1	Nieprawidłowe objawy bez upośledzenia czynności
2	Łagodna ataksja
3	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
<b>Funkcja pnia mózgu</b>	
0	Prawidłowa
1	Minimalne objawy

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Liczba punktów	Opis
2	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5	Niezdolność do połykania lub mówienia
<b>Funkcja układu czuciowego</b>	
0	Prawidłowa
1	Obniżenie czucia wibracji tyko na jednej lub dwóch kończynach
2	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach
3	Miarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5	Istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6	Istotna utrata czucia poniżej głowy
<b>Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego</b>	
0	Prawidłowa
1	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2	Miarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4	Konieczność stałego cewnikowania
5	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
<b>Funkcja narządu wzroku</b>	
0	Prawidłowa
1	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)
3	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24 (20/99)
4	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5	Gorsze oko z maks. ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
6	Stopień 5. z maks. ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
<b>Funkcje psychiczne</b>	
0	Prawidłowe

Liczba punktów	Opis
1	Zmiany nastroju
2	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5	Demencja

### 9.1.2 MSQoL-54

Skala *Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument* jest modyfikacją standardowego kwestionariusza SF-36, uzupełnionego o 18 pytań ukierunkowanych na stwardnienie rozsiane. Skala MSQoL-54 składa się z 52 pozycji zgrupowanych w 12 domen i dodatkowe dwa odrębne pytania. Narzędzie jest używane do oceny wpływu choroby na życie pacjenta, ogólnej satysfakcji z jakości życia, funkcji poznawczych, energii, bólu, funkcji seksualnych oraz sytuacji socjalnej (*Krupp 2003, Lobentanz 2004, Vickrey 1995*)

## 9.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego

Tabela 34. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
<b>82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego</b>								
<i>Methylprednisolonum</i>	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	52,57	55,20	65,22	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	Ryczałt	3,20
<i>Methylprednisolonum</i>	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	84,49	88,71	98,73	65,22	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	Ryczałt	36,71
<i>Methylprednisolonum</i>	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	35,05	36,80	43,44	32,61	Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego	Ryczałt	14,03
<b>75.1, Leki urologiczne stosowane w leczeniu nietrzymania moczu</b>								
<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg	7,75	8,14	11,19	11,19	Stwardnienie rozsiane	30%	3,36
<i>Oxybutynini hydrochloridum</i>	Uralex/Oxybutynin hydrochloride Accord, tabl., 5 mg	7,56	7,94	10,99	10,99	Stwardnienie rozsiane	30%	3,30
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg	10,91	11,46	14,51	11,56	Stwardnienie rozsiane	30%	6,42
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg	7,78	8,17	11,21	11,21	Stwardnienie rozsiane	30%	3,36
<i>Oxybutyninum</i>	Ditropan, tabl., 5 mg	8,10	8,51	11,56	11,56	Stwardnienie rozsiane	30%	3,47
<i>Oxybutyninum</i>	Driptane, tabl., 5 mg	16,74	17,58	22,48	22,48	Stwardnienie rozsiane	30%	6,74

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
<i>Oxybutyninum</i>	Uralex, tabl., 5 mg	15,55	16,33	21,23	21,23	Stwardnienie rozsiane	30%	6,37
<b>144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe</b>								
<i>Tizanidinum</i>	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	43,79	45,98	53,67	43,53	Stwardnienie rozsiane	30%	23,20
<i>Tizanidinum</i>	Tizanor, tabl., 4 mg	21,96	23,06	29,02	29,02	Stwardnienie rozsiane	30%	8,71
<b>B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”</b>								
<i>Alemtuzumabum</i>	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	32270,40	33883,92	–	33883,92	B.29.	bezpłatny	0
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	1216,08	1276,88	–	638,87	B.29.	bezpłatny	0
<i>Dimethylis fumaras</i>	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	4867,56	5110,94	–	5110,94	B.29.	bezpłatny	0
<i>Glatirameri acetat</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	3780,00	3969,00	–	2863,35	B.29.	bezpłatny	0
<i>Glatirameri acetat</i>	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	3510,00	3685,50	–	2454,30	B.29.	bezpłatny	0
<i>Glatirameri acetat</i>	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	2727,00	2863,35	–	2863,35	B.29.	bezpłatny	0
<i>Glatirameri acetat</i>	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	2430,00	2551,50	–	2454,30	B.29.	bezpłatny	0
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	3402,00	3572,10	–	3572,10	B.29.	bezpłatny	0

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
<i>Interferonum beta-1a</i>	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	3402,00	3572,10	–	3572,10	B.29.	bezpłatny	0
<i>Interferonum beta-1a</i>	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4004,99	4205,24	–	4205,24	B.29.	bezpłatny	0
<i>Interferonum beta-1a</i>	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4004,99	4205,24	–	4205,24	B.29.	bezpłatny	0
<i>Interferonum beta-1b</i>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	2727,00	2863,35	–	2863,35	B.29.	bezpłatny	0
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	3572,10	3750,71	–	3750,71	B.29.	bezpłatny	0
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	3572,10	3750,71	–	3750,71	B.29.	bezpłatny	0
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	3572,10	3750,71	–	2355,45	B.29.	bezpłatny	0
<i>Peginterferonum beta-1a</i>	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	3572,10	3750,71	–	2355,45	B.29.	bezpłatny	0
<i>Teriflunomidum</i>	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	3120,12	3276,13	–	3276,13	B.29.	bezpłatny	0
<b>B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</b>								
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg	9876,60	10370,43	–	10370,43	B.46.	bezpłatny	0
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg	39506,40	41481,72	–	41481,72	B.46.	bezpłatny	0
<i>Cladribinum</i>	Mavenclad, tabl., 10 mg	59259,60	62222,58	–	62222,58	B.46.	bezpłatny	0

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
<i>Fingolimodum</i>	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	6789,42	7128,89	–	7128,89	B.46.	bezpłatny	0
<i>Natalizumabum</i>	Tysabri, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	6367,68	6686,06	–	6686,06	B.46.	bezpłatny	0
<i>Ocrelizumabum</i>	Ocrevus, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg/ml	22499,64	23624,62	–	23624,62	B.46.	bezpłatny	0

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

### 9.3 Aktualnie obowiązujące programy lekowe

Tabela 35. Aktualnie obowiązujący program lekowy B29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) (MZ 18/02/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1.1. Leczenie interferonem beta:</p> <p>1) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <p>1) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p>	<p><b>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:</b></p> <p>1) dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych, z zastrzeżeniem pkt 2 poniżej</p> <p>2) dawkowanie octanu glatirameru, dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <p>1) badania biochemiczne w tym oceniające:</p> <p>a) funkcje nerek,</p> <p>b) funkcje wątroby,</p> <p>c) funkcje tarczycy;</p> <p>2) badanie ogólne moczu;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>6) test ciężowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</p> <p>7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>8) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV (dotyczy terapii alemtuzumabem);</p> <p>9) konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc (dotyczy terapii alemtuzumabem);</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>2.0. Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące.</p>

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki;</p> <p>5) kobiety ciężarne włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Leczenie fumaranem dimetylu:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010),</p>		<p>2.1. Monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru:</p> <p>Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przez pierwsze 6 miesięcy leczenia- co 3 miesiące,</li> <li>▪ następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,</li> </ul> <p>b) u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc,</li> <li>▪ następnie co 3 miesiące;</li> </ul> <p>1) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>2) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu:</p> <p>1) badania biochemiczne oceniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) funkcje nerek i wątroby- po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych,</li> <li>b) morfologię krwi z rozmazem- co 3 miesiące leczenia</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010),</p>		<p>U pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej 500/ <math>\mu</math>l przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć bilans korzyści i ryzyka w tym wziąć pod uwagę przerwanie leczenia.</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p> <p>2.3. Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia- co 3 miesiące,</p> <p>b) następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia</p> <p>2.4. Monitorowanie leczenia teryflunomidem:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:</p> <p>a) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące,</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p>1.5. Leczenie teryflunomidem:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010);</p>	<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p> <p>1.5. Leczenie teryflunomidem:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że</p> <p>a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;</p> <p>b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010);</p>	<p>b) następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii, ciśnienia tętniczego krwi i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące;</p> <p>2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu- po każdym 12 miesiącach leczenia;</p> <p>3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>2.5. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem:</p> <p>1) co miesiąc:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy,</p> <p>c) badanie ogólne moczu,</p> <p>2) co 3 miesiące oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH);</p> <p>3) przed drugim podaniem leku:</p> <p>a) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy</p> <p>b) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV, HCV,</p> <p>c) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.</p> <p>4) Zalecane wykonania RM minimum co 12 miesięcy</p> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;</p> <p>4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie anty-koncepcji;</p> <p>6) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <p>1) wiek od 18 roku życia;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem;</p> <p>3) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>4) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:- co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące nie-sprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub- więcej niż</p>		<p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

5) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;

7) Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.6. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definio- wanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.

1.7. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

1.8. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w punktach 1.1 – 1.5 oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach 2.1-2.5.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

## 2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

2.1. Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy);
- 4) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 5) depresja nie poddająca się leczeniu;
- 6) próby samobójcze;
- 7) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego;
- 8) leukopenia poniżej 3000/μl;
- 9) istotna klinicznie niedokrwistość;
- 10) ciąża;
- 11) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2. Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.3. Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;</p> <p>3) ciąża;</p> <p>4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2.4. Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta-1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <p>1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon;</p> <p>2) rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży;</p> <p>3) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze;</p> <p>4) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>5) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.</p> <p>2.5. Przeciwwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);</p> <p>3) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>4) ciężkie niedobory odporności;</p>		

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

5) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:

- a) hematokryt < 24 % lub
- b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 / $\mu$ l lub
- c) całkowita liczba neutrofilii  $\leq$  1 500 / $\mu$ l lub
- d) liczba płytek krwi < 150 000 / $\mu$ l;

6) ciężkie, czynne zakażenia;

7) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;

8) ciężka hipoproteinemia.

2.6. Przeciwwskazaniem do stosowania alemtuzumabu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;
- 2) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 3) ciąża;
- 4) wiremia HBV, HCV;
- 5) czynna gruźlica;
- 5) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 6) nowotwór złośliwy.

**3. Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:**

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 1) czas trwania choroby:
  - a) od 0 do 3 lat- 6 pkt.,
  - b) od 3 do 6 lat- 4 pkt.,
  - c) powyżej 6 lat- 2 pkt.;
- 2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
  - a) 3 i więcej- 5 pkt.,
  - b) od 1 do 2- 4 pkt.,
  - c) brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku)- 3 pkt.,
  - d) brak rzutów- 1 pkt;
- 3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):
  - a) EDSS od 0 do 2- 6 pkt.,
  - b) EDSS od 2,5 do 4- 5 pkt.,
  - c) EDSS od 4,5 do 5- 2 pkt.

#### 4. Kryteria wyłączenia:

##### 4.1. Leczenie interferonem beta:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta- ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża;

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);</p> <p>6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p> <p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,</li> <li>b) leukopenia poniżej 3000/<math>\mu</math>l,</li> <li>c) limfopenia poniżej 500/<math>\mu</math>l,</li> <li>d) trombocytopenia poniżej 75000/<math>\mu</math>l- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;</li> </ul> <p>9) depresja niepoddająca się leczeniu;</p> <p>10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;</p> <p>11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</li> <li>2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</li> <li>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</li> <li>4) istotne klinicznie zmiany skórne;</li> </ul>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### 4.3. Leczenie fumaranem dimetylu:

- 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża.
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### 4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:

- 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 5) ciąża
- 6) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze
- 7) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

#### 4.5. Leczenie teryflunomidem:

- 1) nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) podejrzenie uszkodzenia wątroby- należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);
- 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- 6) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;
- 7) ciężkie niedobory odporności;
- 8) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:
  - a) hematokryt < 24 % lub
  - b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 / $\mu$ l lub
  - c) całkowita liczba neutrofilii  $\leq$  1 500 / $\mu$ l lub
  - d) liczba płytek krwi < 150 000 / $\mu$ l;
- 9) ciężkie, czynne zakażenia;
- 10) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;
- 11) ciężka hipoproteinemia.

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

#### 4.6. Leczenie alemtuzumabem:

- 1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;
- 2) nieprzestrzeganie zasad leczenia;
- 3) brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);
- 4) czynna choroba tarczycy, chyba, że potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia usprawiedliwiają ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy;
- 5) nietolerancja alemtuzumabu (ciężkie reakcje związane z infuzją, reakcje anafilaktyczne);
- 6) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki z zastosowanego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu;
- 7) zakażenie w trakcie terapii ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 8) wiremia HBV, HCV;
- 9) klinicznie istotna choroba autoimmunizacyjna inna niż SM;
- 10) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 11) nowotwór złośliwy.

#### 5. Określenie czasu leczenia w programie:

5.1. Określenie czasu leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumanem dimetylu, teryflunomidem.

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
  - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
  - b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.)

oraz

- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
  - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
  - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

#### 5.2. Określenie czasu leczenia w programie alemtuzumabem.

Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 kursów leczenia oraz 48- miesięczny okres obserwacji od podania drugiej dawki leku.

#### 5.3. Kryteria kontynuacji leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem:

- 1) terapia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;</p> <p>2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;</p> <p>3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		

Tabela 36. Aktualnie obowiązujący program lekowy B46 "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)" (MZ 18/02/2020)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu</b></p> <p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1.1, 1.2 i 1.3 albo 1.1, 1.2 i 1.4:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)- oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a;</p>	<p><b>1. Fingolimod</b> Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0,5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p><b>2. Natalizumab</b> Zalecane dawkowanie natalizumabu to 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie. Przerywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem</b></p> <p>1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;</p> <p>1.2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>1.3. Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p>

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</li> <li>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</li> </ul> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą,</p>	<p>utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p> <p><b>3. Okrelizumab</b></p> <p>Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg</p> <p>Kolejne dawki to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Konieczna premedykacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>Wymagany jest dostęp do środków medycznych niezbędnych do leczenia ciężkich reakcji związanych z wlewem</p> <p><b>4. Kladrybina</b></p> <p>Zalecana dawka całkowita kladrybiny w tabletkach to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. W każdym tygodniu leczenie trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1.4. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca;</p> <p>1.5. Konsultacja okulistyczna- u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka;</p> <p>1.6. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); w razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.7. U kobiet w wieku reprodukcyjnym – test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obowiązkowo zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p><b>2. Inicjacja leczenia</b></p> <p>2.1. Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu inicjacji leczenia muszą</p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączenia do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p><b>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu</b></p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) pacjenci z rozpoznany zespół niedoboru odporności,</li> <li>b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,</li> <li>c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</li> </ul> <p>2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;</p> <p>3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry;</p> <p>4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);</p> <p>5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;</p> <p>7) Pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała</p>		<p>być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia;</p> <p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku;</li> <li>2) Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku;</li> <li>3) Pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta;</li> <li>4) W razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia następnego lub włączenie leczenia farmakologicznego;</li> <li>5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym włączeniem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się o ile jest to możliwe zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.</li> </ol> <p>Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;</p> <p>6) W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia, obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella-Zoster virus, VZV);</p> <p>8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p><b>3. Przeciwwskazania względne do stosowania</b></p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <p>1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;</li> <li>b) blok zatokowo-przedsionkowy;</li> <li>c) istotne wydłużenie QT (QTc&gt;470 milisekund u kobiet lub&gt;450 milisekund u mężczyzn);</li> <li>d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;</li> <li>e) choroba naczyń mózgowych;</li> <li>f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia;</li> <li>g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia;</li> <li>h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>i) ciężki zespół bezdechu sennego;</li> <li>j) obrzęk płamki żółtej.</li> </ul> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka.</p> <p>2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwartmiczne lub zwalniające rytm serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) leki beta-adrenolityczne;</li> </ul>		<p>ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,</li> <li>b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>- akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę,</li> <li>- wydłużenie odstępu QT &gt;500 milisekund,</li> <li>- utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia.</li> </ul> </li> </ul> <p>U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) celem oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;</li> <li>2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia;</li> <li>3) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku;</li> <li>4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna);</p> <p>c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rezygnacja pacjenta</li> <li>2) Cięża;</li> <li>3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;</li> <li>4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej 0.2 x 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;</li> <li>6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;</li> <li>7) Przejście w postać wtórnie postępującą.</li> </ol> <p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p>		<p>5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</p> <p>6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.</p> <p><b>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4.1. Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4.2. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające funkcję nerek i wątroby;</li> <li>4.3. Badanie ogólne moczu;</li> <li>4.4. Test ciążowy w moczu;</li> <li>4.5. Rezonans magnetyczny bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 60 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera ≥1,0 T, grubość przekroju ≤5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);</li> <li>4.6. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</li> <li>4. 4.7. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML.</li> </ol> <p>5. Ponadto w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta,</li> <li>- Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab,</li> <li>- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta,</li> <li>- formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia,</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li> <li>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),</li> </ul> <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,</li> <li>- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</li> </ul>		<p>- pacjenci włączenie do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.</p> <p><b>5. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów;</p> <p>2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby;</p> <p>3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych;</p> <p>4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdym 12-tu miesiącach leczenia;</p> <p>W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne), lub</li> <li>- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li> <li>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</li> </ul> <p><b>6. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</b></p> <p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub</li> <li>- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li> </ul> </li> <li>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</li> <li>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).</li> </ol> <p><b>7. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu</b></p> <p>Do leczenia substancją czynną natalizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7.1. Wiek od 12 roku życia;</li> <li>7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na aktualnych kryteriach</li> </ol>		<p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku <math>\leq 0,9</math> i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata</p> <p>5) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;</p> <p>6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti- JCV co 6 miesięcy.</p> <p>7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem</p> <p><b>6. Specjalne środki ostrożności</b></p> <p>1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML lub JCV GCN – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrześć (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne lub zespół mózdkowy).</p> <p>Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne);</li> <li>-pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i</li> </ul>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. albo pkt.7.4.;</p> <p>7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+)</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <p>7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>- co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p>		<p>którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.</p> <p>2) Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych podmiotowych objawów PML a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas leczenia produktem TYSABRI, a także w okresie około 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI</p> <p>3) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML lub JCV GCN, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe</p> <p>W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji, niemniej jednak, u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów. Należy szczególnie monitorować pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia PML.</p> <p>4) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.</p> <p>W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML lub JCV</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</p> <p>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <p>7.5. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w Ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi;</p> <p>7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta;</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p><b>8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu</b></p> <p>U pacjentów spełniających conajmniej jedno kryterium z poniżej wymienionych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek poniżej 12 roku życia;</li> <li>2) Ciąża i karmienie piersią;</li> <li>3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM;</li> <li>4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru;</li> <li>5) Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upłygnięciu 6-ciu miesięcy od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego;</li> </ol>		<p>GCN. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.</p> <p>5) Po wykluczeniu przez lekarza PML lub JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.</p> <p><b>7. Badania przy kwalifikacji do leczenia okrelizumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. funkcje nerek,</li> <li>b. funkcje wątroby,</li> </ol> </li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem (dodatkowo stężenie immunoglobulin G i M w surowicy, jeśli zasadne);</li> <li>4) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci rzutowo-remisyjnej;</li> <li>5) rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.</p> <p><b>9. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia natalizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Rezygnacja pacjenta;</li> <li>2) Ciąża.</li> <li>3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek;</li> <li>4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML);             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia,</li> <li>b) w przypadku potwierdzenia PML trwale odstawienie leku.</li> </ol> </li> <li>5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</li> <li>6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku;</li> <li>7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);</li> <li>8) Nowotwory złośliwe;</li> <li>9) Inne zakażenia oportunistyczne.</li> </ol> <p><b>10. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy.</p>		<p>miesiący od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci pierwotnie postępującej;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</li> <li>7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</li> <li>8) Badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV: anty-HBcAg i HBsAg w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych</li> <li>9) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi</li> <li>10) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc</li> </ol> <p><b>8. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><u>a) Postać rzutowo-remisyjna</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące</li> <li>2) MRI (jeśli zasadne, po podaniu kontrastu) po każdym 12-tu miesiącach leczenia. Decyzję o podaniu kontrastu podejmuje specjalista neurolog.</li> <li>3) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku</li> </ol> <p><u>b) Postać pierwotnie postępująca</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące</li> <li>2) Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku</li> </ol> <p><b>9. Badania przy kwalifikacji do leczenia kładrybiną w tabletkach</b></p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą;</p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li> <li>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),</li> </ul>		<p>1) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;</p> <p>2) rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>3) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</p> <p>4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>5) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;</p> <p>7) oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał VZV 4-6 tyg. przed włączeniem leczenia kładrybiną w tabletkach.</p> <p><b>10. Monitorowanie leczenia kładrybiną w tabletkach</b></p> <p>1) 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku</p> <p>Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> ..</p> <p>2) przed kolejnym kursem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,</li> <li>- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</li> </ul> <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li> <li>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</li> </ul> <p><b>11. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</b></p> <p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub</li> <li>- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li> </ul> <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).</p> <p><b>12. Kryteria kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu</b></p>		<p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;</p> <p>c) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciąży;</p> <p>d) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;</p> <p>e) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.</p> <p>3) W kolejnych latach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 1 wizyta kontrolna na rok z oceną stanu klinicznego;</li> <li>b) zalecane MRI raz na rok.</li> </ul> <p><b>11. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do leczenia substancją czynną okrelizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria 1.1.,1.2.,1.3.,1.4 albo 2.1.,2.2.,2.3.,2.4., 2.5.,2.6.</p> <p><u>a) Postać rzutowo-remisyjna:</u></p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2017), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3.;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teriflunomidu po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego;</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+)</p> <p>b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.4. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;</p> <p><u>b) Postać pierwotnie postępująca:</u></p> <p>2.1. wiek od 18 roku życia;</p> <p>2.2. rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda</p> <p>2.3. EDSS od 3 do 6,5</p> <p>2.4. czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>\leq 5,0</math> lub</li> <li>• mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>&gt;5,0</math>.</li> </ul> <p>2.5. Potwierdzona aktywność zapalna w MRI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub</li> <li>• przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2</li> </ul> <p>w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI.</p> <p>2.6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem przed dniem 1 listopada 2019 r. i spełniają łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta</li> </ul>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- Nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu;

Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

### 13. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Przeciwwskazaniem do stosowania okrelizumabu jest:

- 1) nadwrażliwość na okrelizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) Trwające aktualnie, czynne zakażenie;
- 3) Ciężkie obniżenie odporności;
- 4) Rozpoznany, czynny nowotwór złośliwy;
- 5) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### 14. Kryteria wyłączenia

Kryterium wyłączenia z leczenia okrelizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) nietolerancja okrelizumabu,
- 2) czynne zakażenie do momentu jego ustąpienia,
- 3) stan ciężkiego osłabienia odporności,
- 4) nowotwór złośliwy,
- 5) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu,
- 6) brak skuteczności leczenia,
- 7) przejście w postać wtórnie postępującą.

### 15. Określenie czasu leczenia w programie

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

a) Postać rzutowo-remisyjna

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.),

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- a. co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),
- b. co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

b) Postać pierwotnie-postępująca

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:

- 1) wystąpienie nieskuteczność leczenia definiowana jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub
- 2) EDSS powyżej 8;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

### 16. Kryteria kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach w ramach programu

Do leczenia substancją czynną kladrybiną w tabletkach kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

- 1.1. Wiek od 18 roku życia;
- 1.2. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3. lub 1.4 oraz 1.5.
- 1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
  - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub
  - b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
  - a) więcej niż 1 nowa zmiana T1 Gd(+)
  - b) więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2

- 1.4. Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwa rzuty wymagające terapii sterydami, powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</li> </ul> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</li> <li>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</li> </ul> <p>1.5. Liczba limfocytów musi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny w tabletkach w roku 1,</li> <li>b) wynosić co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem stosowania kładrybiny w tabletkach w roku 2.</li> </ul> <p>W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kładrybiny w tabletkach.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni kładrybiną w ramach innego sposobu finansowania terapii przed dniem 1 listopada 2019 r., o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniają kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p><b>17. Przeciwwskazania do stosowania kładrybiny w tabletkach</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża i karmienie piersią;</li> <li>2) nadwrażliwość na kładrybinę lub substancje pomocnicze;</li> <li>3) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> </ul>		



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) przewlekłe zakażenie w fazie aktywnej (gruźlica, zapalenie wątroby);</p> <p>5) obecne leczenie lekami immunosupresyjnymi lub mielosupresyjnymi;</p> <p>6) aktywna złośliwa choroba nowotworowa;</p> <p>7) umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min);</p> <p>8) inne- zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>18. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) nadwrażliwość na kladrybinę lub substancje pomocnicze;</p> <p>2) rezygnacja pacjenta;</p> <p>3) jeśli odnowa limfocytów przed podaniem cyklu leczenia w roku 2 trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach;</p> <p>4) ciąża i karmienie piersią;</p> <p>5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>6) przejście w postać wtórnie postępującą;</p> <p><b>19. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje 2 cykle leczenia kladrybiną w tabletkach – pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.</p> <p>W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach.</p>		

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

## 9.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 37. Wnioskowany program lekowy.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKCYJA]	opracowanie rekomendacji EUnetHTA, opracowanie doboru komparatorów
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego ( <i>ICD-10 2016</i> ).....	14
Tabela 2. Charakterystyka głównych postaci stwardnienia rozsianego ( <i>Lublin 1996, Lublin 2014, Tremlett 2008, Scalfari 2014</i> ).....	15
Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego.....	16
Tabela 4. Kryteria McDonalda (2017) rozpoznania stwardnienia rozsianego ( <i>Thompson 2018</i> ).....	17
Tabela 5. Postaci MS wg kryteriów Lublin 1996 ( <i>Lublin 1996</i> ).....	19
Tabela 6. Postaci MS wyróżniane w zaktualizowanych kryteriach <i>Lublin 2014</i> ( <i>Lublin 2014</i> ).....	19
Tabela 7. Definicje poszczególnych terminów używane do opisu fenotypów MS ( <i>Lublin 2014</i> ).....	20
Tabela 8. Podsumowanie kryteriów <i>Lublin 2014</i> z uwzględnieniem oceny aktywności choroby i progresji niepełnosprawności ( <i>Lublin 2014</i> ).....	21
Tabela 9. Objawy stwardnienia rozsianego ( <i>Członkowska 2019</i> ).....	23
Tabela 10. Chorobowość SPMS na świecie ( <i>Khurana 2018</i> ).....	25
Tabela 11. Koszty całkowite leczenia pacjentów z MS w zależności od regionu.....	28
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 G35 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	29
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: G35 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	30
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane stwardnieniem rozsianym ( <i>ZUS 2020</i> ).....	31
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 G35 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	32
Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania stwardnienia rozsianego ( <i>NFZ 2020</i> ).....	33
Tabela 17. Dane ogólne o kosztach leków w podziale na programy lekowe w Polsce ( <i>NFZ 2019</i> ).....	33
Tabela 18. Porównanie jakości życia pacjentów z RRMS i SPMS; średnie wartości punktacji w domenach, analiza skali SF-36 ( <i>Gross 2017</i> ).....	35
Tabela 19. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne leczenie w zależności od postaci choroby ( <i>Gross 2017</i> ).....	36
Tabela 20. Mechanizm działania DMT stosowanych w leczeniu MS ( <i>Olek 2019</i> ).....	39
Tabela 21. Zarejestrowane wskazania poszczególnych terapii DMT.....	40
Tabela 22. Wytyczne dotyczące leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego ( <i>AAN 2018</i> ).....	44
Tabela 23. Wytyczne kliniczne dotyczące stopniowego postępowania z chorym z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego ( <i>DGN 2014</i> ).....	46
Tabela 24. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia SPMS.....	48
Tabela 25. Leki oceniane przez AOTMiT w leczeniu SPMS w latach 2015-2020.....	50
Tabela 26. Dawkowanie siponimodu ( <i>FDA Mayzent 2019, Kappos 2018</i> ).....	53



Tabela 27. Opis ocenianej interwencji – Mayzent (siponimod).....	54
Tabela 28. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Mayzent (siponimod). .....	65
Tabela 29. Opis raportu EUnetHTA na temat siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego.....	68
Tabela 30. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentacją za i przeciw wyborowi jako komparatora. ....	72
Tabela 31. Kryteria PICOS.....	75
Tabela 32. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS ( <i>Członkowska 2019</i> ).....	80
Tabela 33. Ocena systemów funkcjonalnych ( <i>Kurtzke 1983</i> ).....	81
Tabela 34. Leki refundowane w Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego ( <i>MZ 18/02/2020</i> ). ....	84
Tabela 35. Aktualnie obowiązujący program lekowy B29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) ( <i>MZ 18/02/2020</i> ).....	88
Tabela 36. Aktualnie obowiązujący program lekowy B46 "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)" ( <i>MZ 18/02/2020</i> ).....	103
Tabela 37. Wnioskowany program lekowy. ....	123

## Spis Wykresów

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

## Piśmiennictwo

- AAN 2018** American Association of Neurology. Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2018
- ABN 2015** Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;0:1–7.
- Andersen 2014** Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):706-10
- AOTMiT 112/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Betaferon. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4133-112-2015-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r..

**AOTMiT 114/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Gilenya. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AOTMiT 121/2018** AOTMiT Mavenclad (kladrybina) Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AOTMiT 135/2018** AOTMiT. Lemtrada (alemtuzumab) Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5630-135-2018-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AOTMiT 157/2018** Ocrevus (okrelizumab) Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5674-157-2018-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AOTMiT 171/2018** Ocrevus (okrelizumab) AOTMiT. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5705-171-2018-zlc>

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

**AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem:

[http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)

**AOTMiT Fingolimod 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.4320.15.2018

Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5691-zlecenie-165-2018>

Dostęp on-line pod adresem: 16.01.2020

**Ascherio 2016** Ascherio A, Munger KL. (2016) Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol* 36(2):103–114.

**ATOMiT 2020** Informacje o EUnetHTA. Dostępne online pod adresem: [www.aotm.gov.pl/www/hta/eunethta](http://www.aotm.gov.pl/www/hta/eunethta)

Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

**AWA Mavenclad 2018** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.17.2018

- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group. Mayzent (siponimod). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2305>  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
- Bartosik-Psujek 2012** Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne I kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (2): 76–83
- Bishop 2015** Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work* 52 (2015) 725–734
- Boneschi 2013** Boneschi M, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis (review). *Cochrane Database Syst Rev* . 2013 May 31;(5):CD002127.
- Brola 2015** Brola W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problem. *Aktualn Neurol* 2015, 15 (2), p. 68–73
- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurol*. 2016 Aug 11;16(1):134.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2017 Jan - Feb;51(1):82-85.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol* 2017, 17 (1), p. 5–14.
- Brola 2019** Brola W. Profil polskich pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozsianego. *MS Report*. Vol. 8/Nr 3(30)/2019: 5-11.
- CADTH 2019** CADTH Evidence Driven. Siponimod. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/siponimod>  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
- CHMP 2019** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Mayzent (siponimod). EMA/CHMP/596356/2019. 14 November 2019.
- ChPL Aubagio 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio 22/11/2019 Aubagio - EMEA/H/C/002514 - IAIN/0027 z dnia 26.02.2020 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- ChPL Avonex 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex 19/09/2019 Avonex - EMEA/H/C/000102 - II/0182/G z dnia 16.10.2019 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- ChPL Betaferon 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon 19/09/2019 Betaferon - EMEA/H/C/000081 - II/0124/G z dnia 16.10.2019 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- ChPL Copaxone 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/#results>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- ChPL Extavia 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia 19/09/2019 Extavia - EMEA/H/C/000933 - II/0096/G z dnia 17.10.2019 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- ChPL Gilenya 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya 16/12/2019 Gilenya - EMEA/H/C/002202 - PSUSA/00001393/201902 z dnia 20.12.2019 r.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

<b>ChPL Lemtrada 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada 29/04/2019 Lemtrada - EMEA/H/C/003718 - PSUSA/00010055/201809 z dnia 29.01.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Mavenclad 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad 09/07/2018 Mavenclad - EMEA/H/C/004230 - T/0004 z dnia 04.03.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Mayzent 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mayzent Mayzent - EMEA/H/C/004712 - z dnia 24.03.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Ocrevus 2020</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ocrevus 16/12/2019 Ocrevus - EMEA/H/C/004043 - PSUSA/00010662/201903 z dnia 24.04.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Plegridy 2019</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy 19/09/2019 Plegridy - EMEA/H/C/002827 - II/0052/G z dnia 17.10.2019 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Rebif 2019</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif 19/09/2019 Rebif - EMEA/H/C/000136 - II/0137/G z dnia 30.01.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>ChPL Tecfidera 2019</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera 09/01/2020 Tecfidera - EMEA/H/C/002601 - PSUSA/00010143/201903 z dnia 15.01.2020 r. Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
<b>ChPL Tysabri 2019</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri 03/10/2019 Tysabri - EMEA/H/C/000603 - II/0114 z dnia 24.04.2020 r. Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
<b>Confavreux 2006</b>	Confavreux C, Vukusic C. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain 2006, 129; 606-16.
<b>Coret 2018</b>	Coret F., Pérez-Miralles FC., Gascón F., Alcalá C., Navarré A., Bernad A., Boscá I., Escutia M., Gil-Perotin S., Casanova B. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018 Jun 26;4(2).
<b>Członkowska 2019</b>	Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. Rozdział G. Wersja elektroniczna. W: Gałeczki P. Interna Szczeklika 2019.
<b>DGN 2014</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. August 2014.
<b>EAN 2018</b>	Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2018, Vol. 24(2) 96–120
<b>EMA 2015</b>	European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 26 March 2015 EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
<b>Enzinger 2011</b>	Enzinger C, Fuchs S, Pichler A, Wallner-Blazek M, Khalil M, Langkammer C, Ropele S, Fazekas F. Predicting the severity of relapsing remitting MS: the contribution of cross-sectional and short-tm follow-up MRI data. Mult Scler 2011, 17, 695-701.

- EUnetHTA 2020** EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Version 2.0, 03/03/2020. Dostępne online pod adresem: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 20.03.2020 r.
- FDA 2019** **Aubagio** Food and Drug Administration. Aubagio. Dostęp on line po adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Avonex** Food and Drug Administration. Avonex. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Betaseron** Food and Drug Administration. Betaseron. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Copaxone** Food and Drug Administration. Copaxone. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Extavia** Food and Drug Administration. Extavia. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Gilenya** Food and Drug Administration. Gilenya. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Lemtrada** Food and Drug Administration. Lemtrada. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Mavenclad** Food and Drug Administration. Mavenclad. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Mayzent** Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Mayzent (siponimod). Approval: 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2012** **Novantrone** Food and Drug Administration. Novantrone. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019297>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Ocrevus** Food and Drug Administration. Ocrevus. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA 2019** **Plegridy** Food and Drug Administration. Plegridy. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.

- FDA Rebif 2019** Food and Drug Administration. Rebif. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA Tecfidera 2019** Food and Drug Administration. Tecfidera. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- FDA Tysabri 2019** Food and Drug Administration. Tysabri. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- Garcia-Merino 2013** Garcia-Merino A, Fernandez Ó, Montalban X, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Espanola de Neurologia sobre el uso de medicamentos en sclerotic multiple. Neurología. 2013;28(6):375–378
- G-BA 2020** Gemeinsamer Bundesausschuss. Siponimod. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/519/>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- Giampaolo 2013** Giampaolo DL, Bhigjee A, Retief C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple sclerosis: A Southern African perspective. S Afr Med J 2013;103(9 Suppl 3):670-691
- Goodin 2014** Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handb Clin Neurol 2014, 122:231–266.
- Gross 2017** Gross HJ, Watson CI. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017;13 1349–1357
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Dostęp on-line pod adresem: <https://stat.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 14.01.2020 r.
- Guzik 2015** Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2015, 1, 55–62
- HAS 2015** Haute Autorite de Sante. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2874863/fr/portail-has-professionnels?redirect=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fwork%2Fdisplay-Work.jsp%3Fid%3Dr\\_1455081&jsp=front%2Flogin.jsp](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874863/fr/portail-has-professionnels?redirect=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fwork%2Fdisplay-Work.jsp%3Fid%3Dr_1455081&jsp=front%2Flogin.jsp)  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Humańska 2013** Humańska M, Śnieg P, Rezmerska L. (2013) Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne 2(5):188–194.
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>  
Data ostatniego dostępu: 23.09.2019 r.
- ICD-11 2019** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2019) Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1298865187>  
Data ostatniego dostępu: 23.09.2019 r.

- Johansson 2012** Johansson E, Gustavsson A, Miltenburger C, Karampampa K, Rumbach L, Rerat K, Thonnelieir C. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from France. *Multiple Sclerosis Journal* 18 (6) (Suppl 2): 17–22
- Kapica-Topczewska 2016** Kapica-Topczewska K., Broła W., Fudala M., Tarasiuk J., Chorazy M., Snarska K., Kochanowicz J., Kulakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.
- Kappos 1998** Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Dahlke F. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1491-7
- Kappos 2001** Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F. Final analysis of the European multicenter trial on IFN $\beta$ -1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57(11):1969-75
- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391(10127):1263–73.
- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallstrom E, Dahlke F. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
- Karabudak 2014** Karabudak R, Karampampa K, Caliskan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *Journal of Medical Economics* 2014, 1–7
- Karampampa 2012** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Mora S, Arbizu T. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Spain. *Mult Scler* 2012 18: 35.
- Karampampa 2012a** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Teruzzi C, Fattore G. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012 18: 29.
- Karampampa 2012b** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Neidhardt K, Lang M. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Multiple Sclerosis Journal* 18(6) (Suppl 2): 23–27
- Karampampa 2012c** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Tyas D. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from the United Kingdom. *Mult Scler* 2012 18: 41
- Karampampa 2013** Karampampa K, Gustavsson A, Munster EthL, Hupperts RMM, Sanders EACM, Mostert J, Sinnige OLG, Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2013, 16:7, 939-950
- Khil 2009** Khil L, Flachenecker P. MS register in Germany: Immunotherapy and drug discontinuation. *Journal of Neurology* 2009, 256, S165.
- Khurana 2017** Khurana V, Medin J. Time to, and rate of secondary progression in patients with multiple sclerosis: results of a systematic search. Poster presented at the 7th Joint Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis–Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2017, 25–28 October 2017, Paris, France. Dostęp on-line pod adresem: <http://novartis.medicalcongressposters.com/Default.aspx?doc=8fd41>

Data ostatniego dostępu: 12.01.2020 r.



- Khurana 2018** Khurana V, Sharma H, Medin J. Estimated prevalence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA and Europe: Results from a systematic literature search (P2.380). *Neurology*. April 10, 2018; 90 (15 supplement)  
Dostęp on-line pod adresem: [http://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/P2.380](http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P2.380)
- Kingwell 2013** Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 2013, 13:128
- Kopica-Topczewska 2016** Kopica-Topczewska K., Broła W., Fudala M., Tarasiuk J., Chorazy M., Snarska K., Kochanowicz J., Kulakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.
- Kozubski 2004** Kozubski W, Liberski PP. Stwardnienie rozsiane. W: Choroby układu nerwowego. Kozubski W., Liberski P.P. (Red.). Warszawa 2004.
- Khatri 2006** Khatri BO, Wroblewski M, Kramer J, et al. Mitoxantrone in Worsening Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Prospective, Open-Label Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2006;67(1):55-65.
- Krupp 2003** Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003, 17(4):225–234.
- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452.
- Li 2001** Li DKB, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRU results. *Neurology* 2001;56(11):1505-513
- Lobentanz 2004** Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol. Scand.* 2004, 110(1):6–13.
- Lonergan 2015** Lonergan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Duggan M, Jordan S, Bradley D, Hutchunson M, Tubridy N. Unmet needs of multiple sclerosis patients in the community. *Mult Scler Relat Disord* 2015, 4, 144-50.
- Lorscheider 2016** Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scor J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Menoyo JLS, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405
- Lublin 1996** Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996, 46, 907-11.
- Lublin 2014** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014, 83, 278-86.
- Macdonell 2011** Macdonell R. Multiple sclerosis – diagnosis, management and prognosis. *Australian Family Physician* vol. 40 No. 12, December 2011.
- Mayzent EPAR 2020** Mayzent : EPAR - Public assessment report.



- Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- McCrone 2008** McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. *Pharmacoeconomics* 2008, 26, 847-69.
- Miller 2004** Miller JR. Stwardnienie rozsiane. W: *Neurologia Merritta*. Rowland L.P., Kwieciński H., Kamińska A.M. Wrocław 2004.
- Mitroksantron AWA 2015** Analiza weryfikacyjna. Mitoxantron Ebewe (Mitroksantron). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 21.01.2020 r.
- MS Trust 2018** Multiple Sclerosis Trust. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis. Last update: November 2018  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mstrust.org.uk/a-z/prevalence-and-incidence-multiple-sclerosis>  
Data ostatniego dostępu: 24.09.2019 r.
- MSBase 2018** MSBase Neuro-Immunology Registry. Last MS Course. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.msbase.org/data-and-findings/patient-demographics/>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2020
- MSIF 2013** Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Mapping multiple sclerosis around the world.
- MSTrust 2018a** Multiple Sclerosis Trust. Secondary progressive multiple sclerosis. Update October 2018.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Mayzent (siponimod). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/siponimod-mayzent-hta-id-19053/>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- NFZ 2017** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP  
Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
- NHS 2019** NHS England. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. NHS England Reference: 170079ALG. 8 March 2019.  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Multiple Sclerosis in adults: management. Clinical guideline. Published: 8 October 2014.

- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis. Dostęp on-line po adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10436>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- NICE 2018a** National Institute for Health and Care Excellence. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. Published: 27 June 2018
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/in-development/gid-ta10436>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- NICE 2019a** National Institute for Health and Care Excellence. Multiple Sclerosis in adults: management. Last update: November 2019.  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- Ocrevus AWA 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.31.2018. Data ukończenia: 4 października 2018 r.
- Olek 2019** Olek MJ, Mowry E, Gonzalez-Scarano F, Dashe JF. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. UpToDate Dec 2019.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russel N, Nixon R. The effect of disease, functional status and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. Value Health 2007, 10, 54-60.
- Paul 2007** Paul F, Dorr J, Wurfel J. Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007, 78:198-200.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Siponimod. November 2019.
- Potemkowski 2009** Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. Aktualn. Neurol. 2009, 9 (2), p. 91-97.
- PTN 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 80–95
- Rosti-Otajarvi 2014** Rosti-Otajarvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hamalainen P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3, 463-472.
- Rovaris 2006** Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol 2006, 5, 343-54.
- Ruutiainen 2016** Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. Journal of Medical Economics 2016, Volume 19, Issue 1.
- Rzepiński 2019** Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z. Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. Medicina 2019, 55, 232.
- Sand 2014** Sand K, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2014, 20, 1654-7.

- Scalfari 2014** Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, 85, 67-75.
- Shirani 2016** Shirani A, Okuda DT, Stuve O. Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2016) 13: 58-69.
- Skoog 2012** Skoog B, Runmarker B, Winblad S, Ekholm S, Andersen O. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy. *Brain* 2012, 135, 900-11
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. Mayzent (siponimod). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/siponimod-mayzent-full-smc2265/>  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2020 r.
- Snarska 2015** Snarska K, Karwowska M, Kapica-Topczewska K, Drozdowski W, Bachórzewska-Gajewska H. Jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. *Problemy Pielęgniarstwa* 2015; 23 (3): 349–356
- SPECTRIMS SG 2001** SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56(11):1496-504
- Tavazzi 2020** Tavazzi E, Zivadinov R, Dwyer MG, Jakimovski D, Singhal T, Weinstock-Guttman B, Bergsland N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2020, Apr 20. Online Ahead of print.
- Thompson 2018** Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
- Tremlett 2008** Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, 14, 314-24.
- Vickrey 1995** Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. (1995) A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 4(3):187–206.
- Wawrzyniak 2020** Wawrzyniak S, Rzepiński Ł. Is there a new place for mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia Polsce* 2020, Volume 54, no. 1, pages 54-61.
- Yamout 2013** Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, Alsharoqi I, Inshasi J, Hashem S, Zakaria M, ElKallab K, Alsaadi T, Tawfeek T, Bohlega S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion* 2013, Vol. 29, No 6, 611-621.
- Yfantopoulos 2015** Yfantopoulos J, Grigoriadis N, Hatzikou M, Iliopoulos I, Karageorgiou KEA. Health and Economic impact of relapsing forms of multiple sclerosis in Greece: The storms study. *Pharmacoeconomics* 2015, 1, 102.
- ZUS 2019** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.  
Data ostatniego dostępu: 22.03.2020 r.