

# Stwardnienie rozsiane - program lekowy I linii

Alina Kułakowska  
Klinika Neurologii UM w Białymstoku

# LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY – program lekowy I linii 2018 r.

- **Interferon beta 1b** 250ug co II dz., s.c.
- **Interferon beta 1a**
  - 30ug tyg., i.m.
  - 44ug; 3x tyg., s.c.
- **Peginterferon beta 1a 125 ug s.c. co 2 tyg**
- **Octan glatirameru** 20mg dz. s.c.; 40 mg 3 x tyg. s.c.
- **Fumaran dimetylu** 2x240 mg p.o.
- **Teriflunomid** 1x14 mg p.o.
- **Alemtuzumab** 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni i.v. następnie po 12 miesiącach 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni i.v.

# Konieczne zmiany – konferencja 2017 r

- Usunąć „ciążę” z przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru w dawce 20 mg dz. s.c.
- Usunąć ograniczenie czasowe (max 1 m-c) do stosowania dawki 2x120mg fumaranu dwumetylu
- dopuścić włączanie pacjentów bez aktywności choroby, jeżeli byli skutecznie leczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Usunąć WPW z badań przy kwalifikacji do leczenia
- Zmienić wartość EDSS wykluczającą z leczenia z „>4,5” na „>5,0”
- Złagodzić parametry krwi wykluczające z leczenia interferonem beta, np. limfocyty poniżej 500/uł
- Zmodyfikować system płatności za obsługę programu

# Konieczne zmiany – konferencja 2017 r

- Usunąć „ciążę” z przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru w dawce 20 mg dz. s.c.
- Usunąć ograniczenie czasowe (max 1 m-c) do stosowania dawki 2x120mg fumaranu dwumetylu
- dopuścić włączanie pacjentów bez aktywności choroby, jeżeli byli skutecznie leczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Usunąć WPW z badań przy kwalifikacji do leczenia
- Zmienić wartość EDSS wykluczającą z leczenia z „>4,5” na „>5,0”
- Złagodzić parametry krwi wykluczające z leczenia interferonem beta, np. limfocyty poniżej 500/uł
- Zmodyfikować system płatności za obsługę programu

- Konieczne zmiany

- Kryteria włączenia

# Kryteria MacDonalda 2017

- [Lancet Neurol.](#) 2017 Dec 21. pii: S1474-4422(17)30470-2.
- **Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.**
- [Thompson AJ](#)<sup>1</sup>, [Banwell BL](#)<sup>2</sup>, [Barkhof F](#)<sup>3</sup>, [Carroll WM](#)<sup>4</sup>, [Coetzee T](#)<sup>5</sup>, [Comi G](#)<sup>6</sup>, [Correale J](#)<sup>7</sup>, [Fazekas F](#)<sup>8</sup>, [Filippi M](#)<sup>9</sup>, [Freedman MS](#)<sup>10</sup>, [Fujihara K](#)<sup>11</sup>, [Galetta SL](#)<sup>12</sup>, [Hartung HP](#)<sup>13</sup>, [Kappos L](#)<sup>14</sup>, [Lublin FD](#)<sup>15</sup>, [Marrie RA](#)<sup>16</sup>, [Miller AE](#)<sup>15</sup>, [Miller DH](#)<sup>17</sup>, [Montalban X](#)<sup>18</sup>, [Mowry EM](#)<sup>19</sup>, [Sorensen PS](#)<sup>20</sup>, [Tintoré M](#)<sup>21</sup>, [Traboulsee AL](#)<sup>22</sup>, [Trojano M](#)<sup>23</sup>, [Uitdehaag BMJ](#)<sup>24</sup>, [Vukusic S](#)<sup>25</sup>, [Waubant E](#)<sup>26</sup>, [Weinshenker BG](#)<sup>27</sup>, [Reingold SC](#)<sup>28</sup>, [Cohen JA](#)<sup>29</sup>

# Kryteria MacDonalda 2017

- $\geq 2$  clinical attacks
  - with  $\geq 2$  lesions with objective clinical evidence
  - with no additional data needed
- $\geq 2$  clinical attacks
  - with 1 lesion with objective clinical evidence and a clinical history suggestive of a previous lesion
  - with no additional data needed
- $\geq 2$  clinical attacks
  - with 1 lesion with objective clinical evidence and no clinical history suggestive of a previous lesion
  - with dissemination in space evident on MRI
- 1 clinical attack (i.e. [clinically isolated syndrome](#))
  - with  $\geq 2$  lesions with objective clinical evidence
  - **with dissemination in time evident on MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands**
- 1 clinical attack (i.e. [clinically isolated syndrome](#))
  - with 1 lesion with objective clinical evidence
  - with dissemination in space evident on MRI
  - **with dissemination in time evident on MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands**



## **1. Badania przy kwalifikacji:**

5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.

## **1. Badania przy kwalifikacji:**

5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.

## Kryteria kwalifikacji dla wszystkich leków I linii

- wiek od 18 roku życia;
- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda(2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
- **w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;**
- uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie

**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.

Co z pacjentami leczonymi, np. fingolimodem lub daclizumabem ?

**1.8.** Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni **lekiem modyfikującym przebieg choroby** 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.

- Lekki I linii

# LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY – program lekowy I linii 2018 r.

- **Interferon beta 1b** 250ug co II dz., s.c.
- **Interferon beta 1a**
  - 30ug tyg., i.m.
  - 44ug; 3x tyg., s.c.
- **Peginterferon beta 1a 125 ug s.c. co 2 tyg**
- **Octan glatirameru** 20mg dz. s.c.; 40 mg 3 x tyg. s.c.
- **Fumaran dimetylu** 2x240 mg p.o.
- **Teriflunomid** 1x14 mg p.o.
- **Alemtuzumab** 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni,i.v. następnie po 12 miesiącach 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni i.v.

# Alemtuzumab – program I linii (?)

- wiek od 18 roku życia;
  - brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem;
  - rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
  - **Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją zostaną spełnione oba poniższe parametry:**
    - liczba i ciężkość rzutów: - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),
    - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub – więcej niż 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.
- 
- **Dlaczego I linia ?**
  - **Dlaczego tylko RES ? Dlaczego nie w przypadku nieskuteczności I linii?**



- Monitorowanie leczenia

# Monitorowanie leczenia – MRI z kontrastem

WSZYSTKIE leki I i II linii:

- rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;

Alemtuzumab

- Zalecane wykonania RM minimum co 12 miesięcy

# Gromadzenie się kontrastu w mózgu ...

Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dn. 21.12.2017 r.

- Analiza przeprowadzona przez EMA potwierdziła, że po stosowaniu gadolinowych środków kontrastowych w mózgu gromadzą się niewielkie ilości gadolinu
- Do chwili obecnej nie ma dowodów, że gromadzenie się w mózgu gadolinu jest szkodliwe dla pacjentów
- **Pracownicy ochrony zdrowia powinni stosować gadolinowe środki kontrastowe wyłącznie, gdy niezbędnych informacji diagnostycznych nie da się uzyskać za pomocą badań bez podania kontrastu**

- [ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.](#)
- 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.
- Mult Scler. 2018 Jan 1:1352458517751049. doi: 10.1177/1352458517751049. [Epub ahead of print]

**Review question 5: In MS patients treated with DMDs, should a follow-up MRI be performed in a pre-specified time scheme to monitor treatment response and safety?**

**No studies assessing the value of different MRI monitoring schemes for treatment response and safety were found. The use of MRI in the routine follow-up of patients with MS is, to date, less straightforward than in the diagnostic process.**

In the studies that assessed treatment response criteria (described in question 4), the MRI evaluation was performed at 6–12 months after treatment initiation and compared with a baseline MRI carried out at or prior to treatment onset. Currently, there are several guidelines that aim to define the indications and frequency of MRI for monitoring the disease course in patients with an established diagnosis of MS.

- **Recommendation 9.** Consider combining MRI with clinical measures when evaluating disease evolution in treated patients. [weak]
- **Recommendation 10.** When monitoring treatment response in patients treated with DMDs, perform a standardized reference brain MRI usually within 6 months of treatment onset and compare it with a further brain MRI performed typically 12 months after starting treatment. Adjust the timing of both MRIs, taking into account the following aspects:
  - 1 the drug's mechanism of action (particularly the speed of action)
  - 2 disease activity (including clinical and MRI measures) [consensus statement]
- **Recommendation 11.** When monitoring treatment response in patients treated with DMDs, the measurement of new or unequivocally enlarging T2 lesions is the preferred MRI method supplemented by GAD enhancing lesions for monitoring treatment response.
- Evaluation of these parameters requires:
  - 1 high quality, standardized MRI scans
  - 2 interpretation by highly qualified readers with experience in MS. [consensus statement]

- [Acta Neurol Scand.](#) 2017 Jan;135(1):17-24.
- **Guidelines for the use of magnetic resonance imaging in diagnosing and monitoring the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the Swedish Multiple Sclerosis Association and the Swedish Neuroradiological Society.**
- [Vågberg M](#)<sup>1</sup>, [Axelsson M](#)<sup>2</sup>, [Birgander R](#)<sup>3</sup>, [Burman J](#)<sup>4</sup>, [Cananau C](#)<sup>5</sup>, [Forslin Y](#)<sup>5</sup>, [Granberg T](#)<sup>5</sup>, [Gunnarsson M](#)<sup>6</sup>, [von Heijne A](#)<sup>7</sup>, [Jönsson L](#)<sup>8</sup>, [Karrenbauer VD](#)<sup>9</sup>, [Larsson EM](#)<sup>10</sup>, [Lindqvist T](#)<sup>3</sup>, [Lycke J](#)<sup>2</sup>, [Lönn L](#)<sup>5</sup>, [Mentesidou E](#)<sup>9</sup>, [Müller S](#)<sup>5</sup>, [Nilsson P](#)<sup>11</sup>, [Piehl F](#)<sup>9</sup>, [Svenningsson A](#)<sup>7</sup>, [Vrethem M](#)<sup>12</sup>, [Wikström J](#)<sup>10</sup>.

# SMPT

- Co raz więcej danych do wprowadzenia
- Trudności techniczne w użytkowaniu: nieodwaracalność wpisanej informacji, brak „elastyczności” programu, np. daty MRI
- Zmiana leku w obrębie I linii możliwa tylko z powodu działań niepożądanych - czasem powodem jest częściowa nieskuteczność
- Przy zmianie leku zawsze trzeba wprowadzać MRI, a przy zmianie w obrębie I linii z powodu np. działań niepożądanych zwykle nie robimy MRI



## **Program „Leczenie stwardnienia rozsianego” - płatności**

- **płatność za leki**
- **ryczałt za diagnostykę - 24 pkt rocznie**
- **przyjęcie pacjenta w trybie amb związane z wykonaniem programu - 2 pkt**
- **hospitalizacja związana z wykonaniem programu - 9 pkt**
- **Wprowadzić ryczałt za przyjęcia pacjenta w trybie amb, np. 30 pkt rocznie**

## Korzyści z wprowadzenia rocznego ryczału za przyjęcia pacjenta w trybie amb.

- **Redukcja liczby wizyt**
- **Wizyty co 3 m-ce:**
- umożliwiają prawidłowe monitorowanie chorych i gwarantują im pełne bezpieczeństwo
- oszczędzają czas pacjentów – większość z nich pracuje lub uczy się
- redukują „papierologię” i oszczędzają czas lekarza

Monitorowanie leczenia:

2.0. Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące.

## Konieczne zmiany – program I linii

- Kryteria MacDonalda 2017
- dopuścić włączanie pacjentów bez aktywności choroby, jeżeli byli skutecznie leczeni lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Usunąć obowiązek (?) wykonywania MRI z kontrastem co 12 m-cy, o ile pacjent jest stabilny klinicznie
- Przesunąć alemtuzumab do programu II linii
- SMPT.....
- Zmodyfikować system płatności za obsługę programu

