



Instytut
Arcana

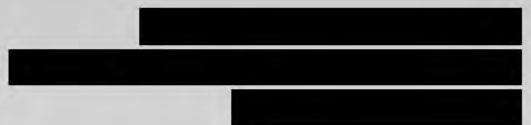




Analiza efektywności klinicznej
octanu glatirameru w porównaniu
z interferonem beta-1a i -1b u pacjentów
z rzutowo-remisyjną postacią
stwardnienia rozsianego



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.



Raport wykonano na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA	8
2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALNEJ WERSJI RAPORTU HTA	9
3. INDEKS SKRÓTÓW	10
4. STRESZCZENIE	14
5. PROBLEM DECYZYJNY	18
5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	18
5.1.1. Populacja	18
5.1.1.1. Problem zdrowotny	19
████████████████████	28
5.1.3. Interwencja oceniana [31]	32
5.1.3.1. Wskazania	32
5.1.3.2. Dawkowanie	33
5.1.3.3. Interakcje	33
5.1.3.4. Przeciwwskazania	34
████████████████████	34
5.1.3.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych	34
5.1.3.1. Decyzje refundacyjne	36
5.1.4. Interwencja alternatywna (komparator) [67]	37
5.1.4.1. Interferon beta	37
5.1.5. Wyniki zdrowotne [70]	39
5.1.6. Typ badania	39
6. METODYKA	40
6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	40
6.2. Pytanie kliniczne	42
6.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	42
6.4. Metody identyfikacji badań	44
6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	44
6.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	45
6.4.3. Wyszukiwanie badań niepublikowanych	47
6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	49
6.6. Ocena jakości danych	49
6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	49
6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	51
6.7. Analiza ilościowa	52
6.7.1. Parametry efektywności klinicznej	52
6.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	52

6.7.3.	Wyniki typu „czas do wystąpienia” (<i>time-to-event</i>)	52
6.8.	Metaanaliza statystyczna	53
6.8.1.	Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	53
6.8.2.	Analiza heterogeniczności	54
6.8.3.	Wybór modelu oceny efektu	54
6.8.4.	Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	55
7.	PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OCTANU GLATIRAMERU Z INTERFERONEM BETA-1B W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	57
7.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	57
7.2.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	58
7.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	58
7.4.	Charakterystyka interwencji	63
7.5.	Opis heterogeniczności klinicznej.....	64
7.6.	Skuteczność	64
7.6.1.	Progresja niepełnosprawności w skali EDSS	66
7.6.2.	Progresja niepełnosprawności w skali MSFC.....	67
7.6.3.	Roczny wskaźnik rzutów.....	68
7.6.4.	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	68
7.6.5.	Nie wystąpienie rzutu	69
7.6.6.	Zmiany w obrazie MRI	70
7.6.6.1.	Objętość zmian w obrazie MRI	70
7.6.6.2.	Średnia liczba zmian w obrazie MRI.....	71
7.6.6.3.	Brak zmian w obrazie MRI	72
7.6.7.	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>	72
7.7.	Bezpieczeństwo	73
7.7.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem.....	73
7.7.2.	Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.....	74
7.7.3.	Działania niepożądane	75
8.	PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OCTANU GLATIRAMERU Z INTERFERONEM BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO.....	78
8.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	78
8.2.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	78
8.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	80
8.4.	Charakterystyka interwencji	83
8.5.	Opis heterogeniczności klinicznej.....	84
8.6.	Skuteczność	84
8.6.1.	Progresja niepełnosprawności w skali EDSS	85
8.6.2.	Roczny wskaźnik rzutów.....	86

8.6.3.	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	87
8.6.4.	Nie wystąpienie rzutu	88
8.6.5.	Zmiany w obrazie MRI	88
8.6.5.1.	Zmniejszenie objętości zmian w obrazie MRI.....	88
8.6.5.2.	Średnia liczba zmian w obrazie MRI	89
8.6.5.3.	Pacjenci z ≥ 1 nową CL	91
8.6.5.4.	Brak zmian w obrazie MRI	92
8.6.6.	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>	93
8.7.	Bezpieczeństwo	93
8.7.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem.....	93
8.7.2.	Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.....	94
8.7.3.	Działania niepożądane	94
9.	OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE.....	96
10.	DODATKOWE INFORMACJE Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA	102
10.1.	Cel	102
10.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	102
10.3.	Grupa kontrolna placebo (RCT).....	103
10.4.	Długi horyzont czasu (> 5 lat)	107
10.5.	<i>Summary Bridging Report</i> dla preparatu Copaxone®.....	114
11.	JAKOŚĆ ŻYCIA.....	120
11.1.	FOCUS (<i>Jongen 2010</i>).....	120
11.2.	<i>Metz 2004</i>	122
11.3.	<i>Ziemssen 2008</i>	123
12.	OCENA STOPNIA DYSCYPLINY TERAPEUTYCZNEJ (<i>COMPLIANCE</i>)	125
12.1.	<i>Program PACO (de Oliveira 2008 [1])</i>	125
12.2.	<i>GAP (Global Adherence Project) [2, 3, 4]</i>	126
12.2.1.	<i>GAP (Devonshire 2011[4])</i>	126
12.2.2.	<i>GAP Hiszpania (Arroyo 2010 [2], Arroyo 2011[3])</i>	128
12.3.	<i>Halpern 2011 [5]</i>	130
12.4.	<i>CAIR Study (Jongen 2011)[6]</i>	131
	132
	133
	137
	138
14.	PODSUMOWANIE.....	142
15.	WNIOSKI.....	154
15.1.	Porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1a oraz 1b w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	154

15.2.	Dodatkowe informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ..	154
█	█	154
16.	OGRANICZENIA	155
16.1.	Ograniczenia wyników	156
17.	DYSKUSJA	158
17.1.	Wyszukiwanie	158
17.2.	Wybór komparatora	159
17.3.	Subpopulacja	159
17.4.	Wiarygodność zewnętrzna	160
17.5.	Wiarygodność wewnętrzna	162
17.6.	Dyskusja z przeglądami	163
█	█	164
18.	ZAŁĄCZNIKI	166
18.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	166
18.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	166
18.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	170
18.4.	Opis arkusza Jadad	171
18.4.1.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad	171
18.5.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	174
18.6.	Formularze ekstrakcji danych	187
18.7.	Wykaz refundowanych technologii opcjonalnych w ramach Programu Lekowego (program „Leczenie stwardnienia rozsianego”) z określeniem sposobu oraz poziomu finansowania	190
19.	PIŚMIENNICTWO	192
19.1.	Opis problemu decyzyjnego	192
19.2.	Metodyka	195
19.3.	Badania włączone do analizy głównej	195
19.4.	Badania wyłączone z analizy głównej	196
19.5.	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa	199
19.6.	Jakość życia	201
19.7.	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance)	201
█	█	202
19.9.	Ograniczenia	202
19.10.	Dyskusja	202
20.	SPIS TABEL	204
21.	SPIS WYKRESÓW	208

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE PIERWOTNEJ WERSJI RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	analityk	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	analityk	[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: wrzesień 2011 r.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE AKTUALNEJ WERSJI RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	analityk	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	analityk	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Data zakończenia analizy: czerwiec 2012 r.

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

3. INDEKS SKRÓTÓW

ADEM	ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ang. <i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i>)
AI	Skala Niewydolności Ruchowej (ang. <i>Ambulation Index</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APC	Komórki prezentujące antygen (ang. <i>Antigen Presenting Cell</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BDI-SF	Skala Depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory-Short Form</i>)
CADASIL	mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (ang. <i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAL	łączna liczba zmian aktywnych (ang. <i>Combined Active Lesion</i>)
CDMS	pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod (ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	klinicznie izolowany zespół (ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CSFs	czynniki stymulujące wzrost choroby (ang. <i>Colony Stimulating Factors</i>)
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DMTs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EAE	zwierzęcy model ludzkiego MS (ang. <i>Experimental Autoimmune Encephalomyelitis</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FIS	Skala Oddziaływania Zmęczenia (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i>)
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
GA	octan glatirameru (ang. <i>glatiramer acetate</i>)
Gd	gadolin
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GMF	frakcja istoty szarej (ang. <i>gray matter fraction</i>)
GNDS	Skala Niesprawności Neurologicznej Szpitala Guy's (ang. <i>Guy's Neurological Disability Scale</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HLA	układ zgodności tkankowej (ang. <i>Human Leucocyte Antigen system</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IL	interleukina (ang. <i>interleukin</i>)
i.m.	domięśniowo (ang. <i>intramuscular</i>)
INFβ	interferon beta
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IVIg	immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
KIDMUS	<i>The French Kids MS Database</i>
LMS-QoL	<i>Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life</i>
N	liczba pacjentów w grupie

n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	<i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMO	zapalenie nerwów wzrokowych (ang. <i>Neuromyelitis Optica</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NL	nowe zmiany (ang. <i>New Lesions</i>)
NS	nieistotne statystycznie
MAGNIMS	<i>the European Multicenter Collaborative Research Network on MRI in MS</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
µg	mikrogram
MRI	obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
msc	miesiąc
MSFC	Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
MSTCG	<i>the Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group</i>
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS (T)	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji
pkt	punkty

PL	placebo
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PP	pierwotnie postępująca (ang. <i>primary progressive</i>)
PR	postępująca z rzutami (ang. <i>progressive-relapsing</i>)
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pts	pacjenci (ang. <i>patients</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
rż.	rok życia
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SP	wtórnie postępująca (ang. <i>secondary progressive</i>)
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
tys.	tysiąc
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VEP	wzrokowe potencjały wywołane (ang. <i>Visual Evoked Potential</i>)
vs	versus
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

4. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej octanu glatirameru podawanego podskórnie raz na dobę w dawce 20 mg w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu oraz podawanym domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu, oraz

interferonem beta- 1b w dawkach 500 i 250 µg podawanym co drugi dzień w leczeniu pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. [REDACTED]

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 roku. Wiarygodność

badanych klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*[®] 2.7.8.

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wieloośrodkowe badania kliniczne (*BEYOND, BECOME*) z randomizacją (podtyp II A) oraz pojedynczym zaślepieniem. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

beta-1b w dawce 250 µg (*BEYOND, BECOME*) oraz interferon beta-1b w dawce 500 µg (*BEYOND*), oba interferony podawane co drugi dzień.

Ocenianą interwencją stanowił octan glatirameru w dawce 20 mg/d, komparatorami były interferon

Do analizy włączono: 487 pacjentów po stronie octanu glatirameru oraz odpowiednio 899 i 933 chorych w ramieniu INFβ-1b 500 µg i INFβ-1b 250 µg.

Okres leczenia w obu badaniach wynosił 2 lata.

Analiza skuteczności klinicznej

Porównanie skuteczności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1b obejmowało między innymi analizę progresji niepełnosprawności w skali EDSS i MSFC na podstawie badań *BEYOND* oraz *BECOME*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia progresji w żadnej ze skal, zarówno dla porównania glatirameru z interferonem beta w dawce 250 µg jak i w dawce 500 µg.

porównywanymi interwencjami. Dla porównania 500 µg IFNβ-1b vs GA hazard względny wynosi 0,98 (95% CI: 0,82; 1,18), a dla porównania 250 µg IFNβ-1b vs GA, HR jest równy 1,06 (95% CI: 0,89; 1,26). Nie odnotowano również znamiennej statystycznie różnicy między interwencjami w rocznym wskaźniku rzutu. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby w ciągu dwóch lat leczenia był porównywalny dla obu ocenianych interwencji.

Hazard względny wystąpienia pierwszego rzutu choroby wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy

Analiza skuteczności porównywanych interwencji obejmowała również ocenę stanu pacjenta za pomocą

badania MRI – objętość zmian, średnią liczbę zmian oraz brak nowych zmian w obrazie. Wyniki dla poszczególnego rodzaju zmian w obrazie MRI były porównywalne między grupami, nie spełniały więc początkowych założeń eksperymentu *BECOME* odnośnie przewagi IFN β -1b nad GA dla analizowanych punktów końcowych. Choć na podstawie próby

BEYOND wykazano, iż średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 była statystycznie niższa w grupie leczonej IFN β -1b w dawce 500 μ g ($p=0,0009$) oraz w dawce 250 μ g ($p=0,011$) w porównaniu do osób przyjmujących octan glatirameru podczas 2-letniego okresu obserwacji, zmiany te nie są istotne klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru z interferonem beta-1b 250 μ g i 500 μ g pod względem utraty pacjentów z badania oraz rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych nie wykazało istotnych różnic między interwencjami.

Analiza porównawcza bezpieczeństwa glatirameru z interferonem beta-1b wykazała istotnie większą

szansę wystąpienia: chorób grypopodobnych, gorączki, bezsenności, bólu głowy oraz podwyższonej aktywności transferaz w grupie interferonu beta-1b. Z kolei szansa wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia tj. ból, świąd, stwardnienie, podrażnienie czy obrzęk była wyższa w grupie octanu glatirameru.

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (podtyp II A) oraz pojedynczym zaślepieniem: wieloośrodkowe badanie *REGARD* oraz jednoośrodkowa próba *Calabrese 2012*. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Ocenianą interwencję stanowił octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie raz na dobę, a komparatorami były interferon beta-1a w dawce 44 μ g również podawany podskórnie trzy razy w tygodniu oraz interferon beta-1a w dawce 30 μ g podawany domięśniowo raz w tygodniu.

Okres leczenia wynosił 2 lata.

Analiza skuteczności klinicznej

Porównanie skuteczności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1a obejmowało analizę progresji niepełnosprawności w skali EDSS, czasu do wystąpienia pierwszego rzutu, rocznego wskaźnika rzutów oraz nie wystąpienia rzutu w okresie 2 lat trwania leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych. Obliczony i nieistotny statystycznie iloraz szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł 0,72 (95% CI: 0,44; 1,19).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w średnich zmianach objętości aktywnych ognisk demielinizacji w obrazie T2 oraz ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI. Analiza średniej liczby zmian ulegających wzmocnieniu gadolinowemu oraz zmian CAL na pacjenta na skan wykazała istotnie mniejszą skuteczność octanu glatirameru ($p=0,0002$ i $p=0,01$ odpowiednio dla zmian wzmocnionych Gd i zmian CAL).

Istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących podskórnie interferon beta-1a wykazał brak zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI. Obliczona

korzyść względna jest równa 0,83 (95% CI: 0,74; 0,92), a więc prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej GA stanowi 83% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Również obliczone różnice średnich w wystąpieniu nowych zmian zapalnych w korze wskazują istotność statystyczną na korzyść interferonu beta-1a

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a na podstawie badania *REGARD* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.

Porównanie octanu glatirameru z interferonem beta-1a pod względem częstości występowania

podawanego podskórnie zarówno dla krótszego okresu obserwacji (1 rok): WMD=0,4 (95% CI: 0,05; 0,75), jak i dłuższego okresu obserwacji (2 lata): WMD=0,6 (95% CI: 0,21; 0,99). Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z wytycznymi EMA (CHMP/EWP/561/98 Rev. 1) [70] nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi.

działań niepożądanych wykazało, że szansa wystąpienia układowych działań niepożądanych takich, jak: choroby grypopodobne, ból głowy, ból mięśni oraz zwiększenie aktywności ALT jest wyższa w grupie interferonu beta-1a. Natomiast duszność i natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu oraz lokalne objawy niepożądane takie, jak: świąd, obrzęk oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, częściej występowały w grupie octanu glatirameru.

Dodatkowe informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza jakościowa z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazała korzyści terapii zarówno w krótkim, jak i w długim okresie leczenia. Stosowanie octanu glatirameru u pacjentów z RRMS, w dawce podskórnej 20 mg/d, w długim

okresie obserwacji wykazało efektywność w redukcji rocznego wskaźnika rzutów oraz stabilizacji progresji choroby, ocenianej w oparciu o skalę EDSS.

Obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Terapię postrzega się jako bezpieczną i dobrze tolerowaną w praktyce codziennej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru względem interferonu beta-1b oraz beta-1a wykazała porównywalną skuteczność obu interwencji pod względem szansy wystąpienia progresji w skali EDSS, zmniejszenia ryzyka rzutu choroby oraz rocznego wskaźnika rzutów. Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę nowych zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą interferonu beta-1b, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem interferonu beta-1a podawanego podskórnym. Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był natomiast porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi EMA¹ nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami MRI, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi.

Porównanie octanu glatirameru z interferonem beta-1b oraz -1a wykazało zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W grupie octanu glatirameru częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z kolei w grupie interferonu objawy grypopodobne.

[REDACTED]

Analiza główna oraz dodatkowe informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wskazują, iż terapia octanem glatirameru spełnia założenia Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Leczenia Stwardnienia Rozsianego, zgodnie z którym podjęcie leczenia ma na celu zapobieganie pogłębianiu się niepełnosprawności oraz powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej.

¹Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CHMP/EWP/561/98 Rev. 1

5. PROBLEM DECYZYJNY

5.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a i 1b w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. [REDACTED]

Przedmiotem opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Copaxone®). Analiza problemu decyzyjnego została oparta o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

5.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią osoby dorosłe z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku.

Przy częstości 30-100 zachorowań na 100 tys. mieszkańców (dane epidemiologiczne z programu terapeutycznego z 2011 roku) szacuje się, że w Polsce populacja osób ze stwardnieniem rozsianym waha się w granicach od 11 550 do 38 501 [1]. Wg jednej z opinii ekspertów (raport AOTM z 2011 roku) przyjmuje się, iż 30-40 tys. osób w Polsce choruje na MS, a co najmniej 30% chorych z MS powinno być objętych leczeniem. Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób [2]. Oszacowana liczba nowych przypadków MS w ciągu roku może wynosić więc od 578 do 1 425, odpowiednio dla wartości 1,5/100 tys. i 3,7/100 tys. [1]. Choroba dotyka najczęściej młodych dorosłych (w tym 2-3 razy częściej kobiet niż mężczyzn), a diagnozuje się ją na ogół pomiędzy 20. a 40. rokiem życia [3]. Pomimo, iż długość życia osób chorych nie jest wyraźnie skrócona, schorzenie znacząco wpływa na stan niepełnosprawności. Na podstawie danych z listopada 2010 roku, Polska znajduje się na przedostatnim miejscu pod względem dostępności terapii MS (jedynie niecałe 8% pacjentów z MS poddanych jest leczeniu) [4]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2011, spośród chorych leczonych w ramach programu lekowego, 8,2% pacjentów jest objęta leczeniem z użyciem octanu glatirameru [1].

Warto przytoczyć, iż około 80% przypadków MS stanowią pacjenci, u których choroba rozpoczyna się od postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS), natomiast spośród wszystkich chorych na MS w Polsce pacjenci z RRMS stanowią około 40% [5].

5.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*; ICD-10 G35) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszanych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi. Obszarami ośrodkowego układu nerwowego szczególnie dotkniętymi chorobą są sznury boczne i tylne (zwłaszcza w odcinku szyjnym i lędźwiowym) rdzenia kręgowego. Zmiany chorobowe dość często dotyczą także nerwu wzrokowego, obszarów wokół komór mózgu oraz szlaków nerwowych w śródmózgowiu, moście i mózdzku.

Etiologia i Patogeneza

MS jest chorobą autoimmunologiczną, której etiologia nie jest w pełni poznana. Za inicjację zmian w ośrodkowym układzie nerwowym odpowiedzialne mogą być różne czynniki, między innymi reakcja autoagresyjna, czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe oraz zakażenie wirusowe (głównie wirusami latentnymi – zakażenia bez widocznych następstw klinicznych). Odpowiedź organizmu ma charakter zapalny.

Największą rolę w ostatecznym niszczeniu mieliny (rozpoznawanej jako substancję obcą) przypisuje się limfocytom T oraz cytokinom wydzielanym przez pomocnicze limfocyty T o fenotypie CD4 i CD8 w wyniku interakcji z APC (interferon gamma produkowany przez limfocyty Th1, przeciwzapalne cytokiny IL-4 i IL-13 wydzielane przez Th2 oraz IL-17, IL-21, IL-22 i IL-26 produkowane przez Th17). Również limfocyty T-regulatorowe (T-reg) o fenotypie CD4⁺ odgrywają rolę w patogenezie MS przy regulacji limfocytów Th1, Th2 i Th17. Choć liczba T-reg jest podobna u chorych i u zdrowych, obserwuje się upośledzenie funkcji T-reg u pacjentów z MS. W badaniach wykazano także, iż limfocyty T o fenotypie CD8⁺ są obecne w zmianach MS i mogą brać udział w regulacji progresji choroby [6].

Prowadzone są badania nad limfocytami B, produkowanymi przez nie: przeciwciałami oraz prozapalnymi (limfotoksyna, TNF-alfa) i przeciwzapalnymi (IL-10) cytokinami, które także odgrywają rolę w patogenezie MS [6].

Wśród czynników środowiskowych mogących mieć wpływ na rozwój MS zwłaszcza u dzieci i młodzieży wymienia się zakażenia wirusowe (ludzki herpeswirus typu 6, wirus Epsteina-Barr i *mycoplasma pneumoniae*) oraz ekspozycję na światło/witaminę D. Istnieje hipoteza, iż jednym ze sposobów tworzenia MS przez patogeny może być mimika molekularna. Wykazano, iż infekcje wirusowe (górných dróg oddechowych) czy bakteryjne zakażenie dróg układu moczowego mogą wywoływać nawroty MS, jednak mechanizm tych procesów nie został jeszcze poznany. Wiele badań sugeruje potencjalną rolę protekcyjną ekspozycji na światło lub konsumpcję witaminy D w dzieciństwie [6].

Chociaż stwardnienie rozsiane nie jest uważane za chorobę dziedziczną, istnieją dowody na udział czynników genetycznych w predyspozycji na zachorowanie na MS. W badaniach na rodzinach

i bliźniakach wykazano 40-krotnie zwiększoną podatność na zachorowanie wśród krewnych pierwszego stopnia. Obecnie szczególne zainteresowanie badaczy jest skierowane na region chromosomu 6, w którym znajdują się geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA). Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań w celu wyodrębnienia genów, ich funkcji oraz ukazania jak zależności czynników genetycznych i środowiskowych prowadzą do rozwoju choroby [6].

Epidemiologia

Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że szczególnie duże ryzyko zachorowania występuje wśród rasy białej w strefie klimatu umiarkowanego (Europa Północna, północne tereny USA, Kanada). W gorących strefach klimatycznych choroba występuje bardzo rzadko [3, 4].

Stwardnienie rozsiane (MS) dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. chorych występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych [6, 7, 8]. Częstość występowania MS w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców, przy czym najwyższe wartości osiąga w krajach północnoeuropejskich, z 2-3-krotną przewagą kobiet niż mężczyzn. MS jest najczęstszą chorobą neurologiczną centralnego systemu nerwowego występującą u młodych osób. Najwyższy współczynnik chorobowości występuje w grupie wiekowej 35-64 lat dla obu płci. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. [7]. Wg opinii eksperta w Polsce szacuje się, że 30-40 tys. osób choruje na MS (raport AOTM 2011), a co najmniej 30% chorych z MS powinno być objętych leczeniem [1]. Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób [2].

Naturalny przebieg choroby i klasyfikacja MS

Względem przebiegu naturalnego choroby, charakteryzującego się dużą zmiennością, wyróżnia się cztery podstawowe postacie stwardnienia rozsianego [3, 9]:

- rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting* – RR) – następujące po sobie rzuty i remisje (ok. 85% chorych);
- pierwotnie postępującą (*primary progressive* – PP) – przebieg od początku bez rzutów (ok. 10% chorych);
- wtórnie postępującą (*secondary progressive* – SP) – przebieg początkowo z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów;
- postępującą z rzutami (*progressive-relapsing* – PR) – przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego.

Rzut MS definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 pkt w skali EDSS. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

Stosunkowo łagodny przebieg MS obserwuje się u około 25% chorych [3].

Obraz kliniczny

W MS dochodzi do uszkodzenia różnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego w odmiennym czasie. Zwykle u danego pacjenta obserwuje się kilka symptomów schorzenia o różnym nasileniu, wśród których wymienia się:

- zaburzenia widzenia (ok. 60% chorych; u 30% od początku choroby);
- objawy piramidowe (niedowład kończyn u ok. 90%, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego u ok. 50%, wygórowane odruchy ścięgniste u ok. 90%, objawy patologiczne);
- objawy mózdkowe (zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia u ok. 50-80%, drżenie głowy i dyzartria, nieukładowe zawroty głowy);
- zaburzenia czucia (w obrębie kończyn u ok. 90%);
- ból (zaburzenia przewodzenia w drogach czuciowych, spastyczność mięśni lub wtórne uszkodzenia narządu ruchu, neuralgia nerwu trójdzielnego i ból twarzy);
- zaburzenia czynności poznawczych (krótkoterminowe pogorszenie zdolności zapamiętywania, skupienia uwagi i spowolnienie operacji myślowych u ok. 50%, zaburzenia językowe i wzrokowo-przestrzenne, otępienie);
- zaburzenia psychiczne (śmiech lub płacz nieadekwatnie do sytuacji u 10%, epizod dużej depresji u ok. 50% lub obniżenie nastroju (u większości);
- zmęczenie (u większości chorych we wszystkich fazach choroby);
- zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i jelit (zaburzenia oddawania moczu u ok. 80%, zaburzenia oddawania stolca – zaparcia u ok. 70% i rzadko nietrzymanie stolca);
- zaburzenia czynności seksualnych (u ok. 50% kobiet i ok. 75% mężczyzn) [3].

Poniżej przedstawiono odsetki pacjentów z MS z najczęściej występującymi objawami początkowymi choroby.

Rysunek 1.
Najczęstsze objawy początkowe stwardnienia rozsianego [3]



- | | |
|---|--|
| 1 - zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny | 6 - ostre zapalenie rdzenia kręgowego |
| 2 - zaburzenia równowagi i chodu | 7 - objaw Lhermitte'a |
| 3 - utrata wzroku w 1 oku | 8 - zaburzenia czucia w obrębie twarzy |
| 4 - podwójne widzenie | 9 - ból o różnym umiejscowieniu |
| 5 - postępujące słabienie | |

Diagnostyka

W diagnostyce MS w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*) mózgu z zastosowaniem gadolinu jako środka kontrastowego (uwidocznienie zmian aktywnych zapalnie) oraz sekwencji T1 i T2-zależnych (głównie T2) oraz FLAIR (ang. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki MS stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Tabela powstała w oparciu o rewizję kryteriów z 2010 roku [10].

Tabela 1.
Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a [10]

Objawy kliniczne	Niezbędne do diagnozowania informacje dodatkowe
≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód wskazujący na obecność ≥ 2 ognisk lub obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska z rozsądnym udokumentowaniem wcześniejszych rzutów	brak
≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska	Rozpowszechnienie w przestrzeni: ≥ 1 ognisk T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy) lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN
1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód ≥ 2 ognisk	Rozpowszechnienie w czasie: Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut
1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska (CIS)	Rozpowszechnienie w przestrzeni i czasie: <ul style="list-style-type: none"> • W przestrzeni ≥ 1 ognisk T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy); lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN • W czasie Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut

Objawy kliniczne	Niezbędne do diagnozowania informacje dodatkowe
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na MS (PPMS)	1 rok progresji choroby (ocena prospektywna lub retrospektywna) plus 2 z 3 poniższych kryteriów: 1. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w mózgu w oparciu o ≥ 1 ognisk T2 w typowych dla MS regionach OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy). 2. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w rdzeniu kręgowym w oparciu o ≥ 2 ognisk T2 w rdzeniu. 3. Pozytywny CSF (izoelektryczny dowód w odniesieniu do oligoklonalnych prążków i/lub podniesionego indeksu IgG).

Panel ekspertów opracował kryteria McDonald'a w 2001, a następnie w roku 2005 powstała ich pierwsza rewizja [11, 12]. W 2008 i 2010 roku opracowane zostały kolejne rewizje kryteriów McDonald'a [10, 13], w których autorzy podkreślili, że poprzednie opracowania są nadal aktualne uwzględniając możliwość dokonania diagnozy MS w oparciu o obiektywną ocenę rozprzestrzeniania zmian w czasie i w przestrzeni w odwołaniu jedynie do kryteriów klinicznych lub też w oparciu o wyniki MRI. Najnowsza rewizja zwraca szczególną uwagę na posługiwanie się oraz interpretację obrazów dotyczących zmian demielinizacyjnych w przestrzeni oraz w czasie w oparciu o doniesienia grupy badawczej MAGNIMS. Oczekuje się, że wprowadzone zmiany wpłyną pozytywnie na wzrost czułości bez ograniczania specyficzności, przy jednoczesnym uproszczeniu procedur wykazania zmian demielinizacyjnych w czasie i przestrzeni (zmniejszenie liczby wymaganych badań MRI). Rewizja z 2010 roku miała również na celu zwrócenie uwagi na populację pacjentów pediatrycznych oraz populację azjatycką i latynoamerykańską [10].

Przy klinicznym podejrzeniu MS lub stwierdzeniu nieprawidłowości istoty białej w MRI rozpoznanie różnicowe powinno uwzględniać:

- zakażenia (bakteryjne: kiła, borelioza; wirusowe: HIV, HTLV I i II);
- choroby naczyń mózgowych (udar mózgu, układowe zapalenie naczyń pierwotne i wtórne, malformacje naczyniowe, zespół CADASIL, migrenę);
- niedokrwienne uszkodzenie nerwu wzrokowego;
- ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego;
- zmiany zwyrodnieniowe kręgów szyjnych lub zwężenie kanału kręgowego na tym poziomie;
- nowotwory (chłoniak, glejak, oponiak);
- sarkoidozę;
- leukodystrofie (np. metachromatyczna, adrenoleukodystrofia);
- starcze zmiany istoty białej;
- niedobór witaminy B12;
- niezidentyfikowane jasne pola w MRI [3].

Ocena stopnia zaawansowania choroby

Istnieje kilka skal przeznaczonych do monitorowania postępu choroby oraz oceny stopnia niepełnosprawności. Najczęściej stosowaną jest 10 punktowa skala Kurtzke'go EDSS (ang. *Expanded Disability Status Score*). Niepełnosprawność ocenia się w niej dla ośmiu systemów funkcjonalnych ośrodkowego układu nerwowego obejmującego: motorykę, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali stopnie od 1.0 do 4.5 odnoszą się do pacjentów, którzy są mobilni, zdolni do leczenia ambulatoryjnego, u nich poszczególne stopnie oznaczają ograniczenia układu funkcjonalnego. Stopnie od 5.0 do 9.5 dotyczą pacjentów nie nadających się do leczenia ambulatoryjnego o dużych ograniczeniach układu funkcjonalnego, natomiast 10 oznacza śmierć z powodu stwardnienia rozsianego. [14]

Tabela 2.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [15]

Stopień	Wynik
0.0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS)
1.0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy w jednym punkcie FS
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
4.0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4.5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3)
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3)

Stopień	Wynik
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwojema kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

Metody leczenia i wytyczne postępowania klinicznego

Tradycyjne leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby, depresji i załamaniu psychicznemu. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby. Do farmaceutyków w leczeniu objawowym zalicza się preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni (np. baklofen, tizanidyna, diazepam, klonazepam, tetrazepam, dantrolen, toksyna botulinowa), poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego (leki przeciwocholinergiczne np. oksybutyna, leki cholino mimetyczne np. neostygmina, alfa-blokery) oraz leki przeciwdepresyjne (imipramina). Leczenie rzutu choroby oparte jest na stosowaniu glikokortykosteroidów (metyloprednizolon, prednizon), a w ciężko przebiegających rzutach MS (niepoddających się powyższej metodzie), stosuje się leki immunosupresyjne [3].

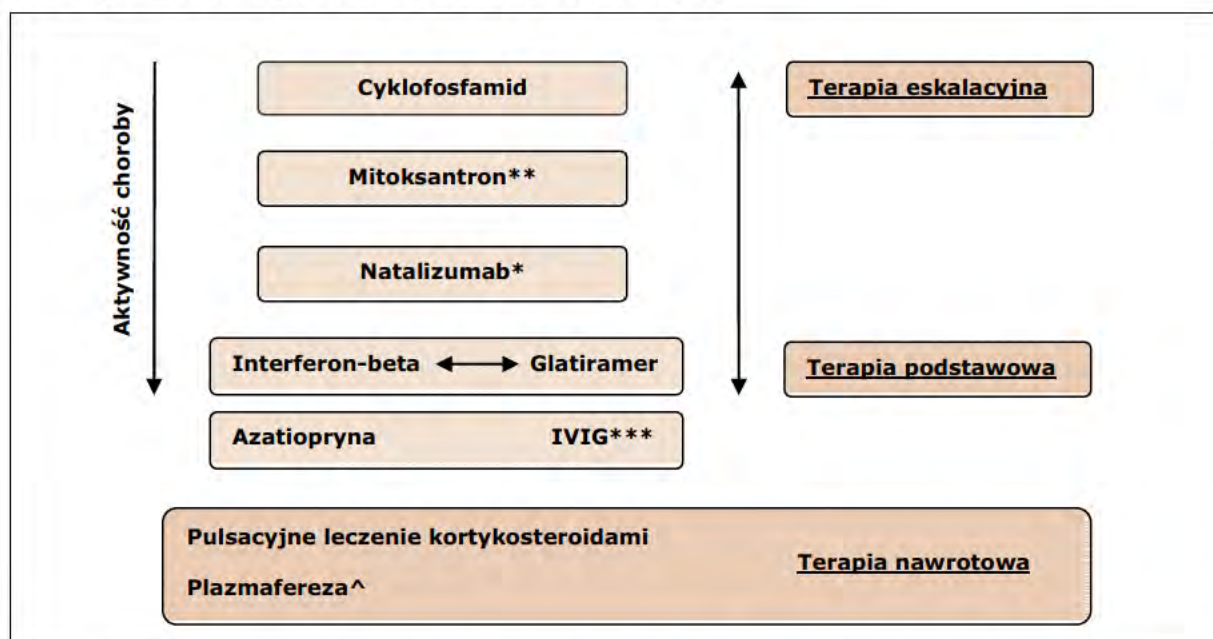
Terapia modyfikująca przebieg stwardnienia rozsianego (DMTs, ang. *Disease Modifying Therapies*) obejmuje leki wpływające na naturalny przebieg choroby, do których należą: leki pierwszego rzutu (interferon beta i octan glatirameru), przeciwciała monoklonalne - natalizumab (w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe lub bardzo aktywnej postaci od początku trwania choroby), leki immunosupresyjne (mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna) oraz fingolimod (doustny lek zarejestrowany w USA) [3, 8]. Jako alternatywne terapie w drugiej linii leczenia poza ww. wymienia się: przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rytuksymab, daklizumab), kladrybinę, teriflunomid i fumaran dimetylu (BG-12) [6, 8]. Jak dotąd FDA i EMA zatwierdziły 8 preparatów w leczeniu dorosłych z RRMS: interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®),

interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]), octan glatirameru (Copaxone[®]), mitoksantron (Novantrone[®]), natalizumab (Tysabri[®]) i fingolimod (Gilenya[®]) [6].

Wczesne rozpoczęcie immunoterapii ma na celu zakończenie stanu zapalnego i redukcję uszkodzeń aksonalnych, które zwykle towarzyszą początkowej fazie choroby. Wyzwaniem zastosowania wczesnej DMTs może być: właściwa diagnoza z zastosowaniem kompletnych kryteriów McDonald'a, konsekwentne leczenie początkowych objawów nawrotu, zdefiniowanie realnych celów terapii dla indywidualnego pacjenta, określenie progów przy słabszej odpowiedzi na leczenie, omówienie koncepcji i ograniczeń eskalacji immunoterapii dla pacjenta [16]. Rekomendowane przez MSTCG (*Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group*) w 2004 roku kryteria wczesnego rozpoczęcia terapii po wystąpieniu pierwszego epizodu sugerującego MS są nadal aktualne [13].

W wytycznych MSTCG z 2008 roku autorzy prezentują schemat stosowania i eskalacji immunoterapii RRMS [13]. Schemat ten przedstawiono poniżej.

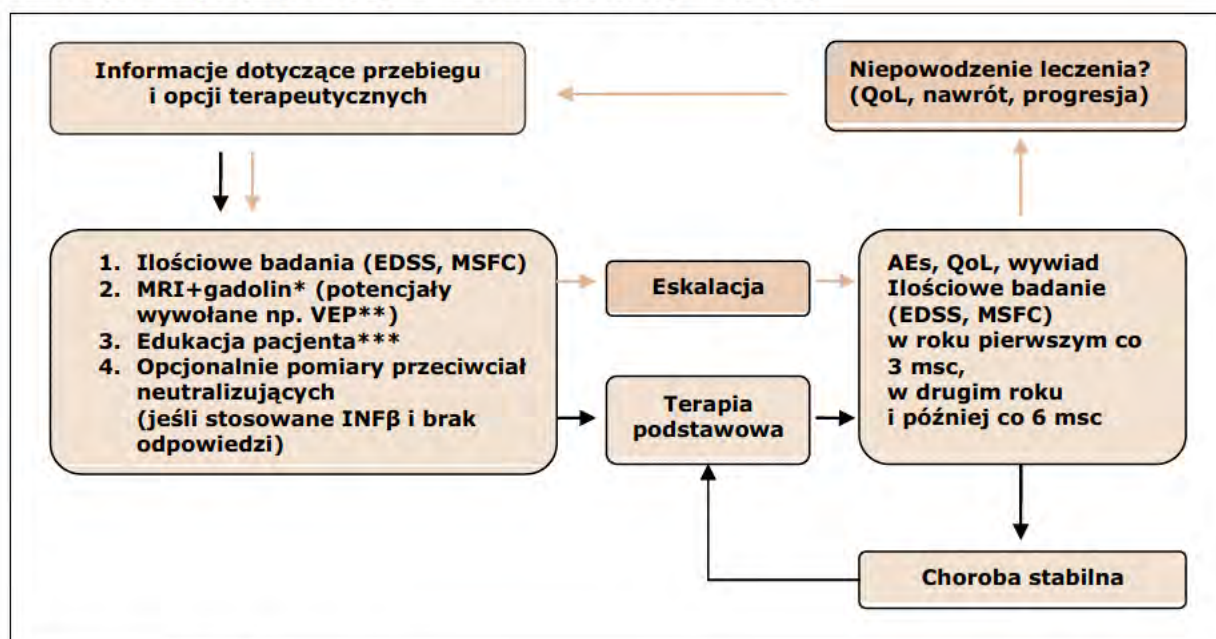
Rysunek 2.
Eskalacja immunoterapii RRMS wg MSTCG z 2008 roku [13]



- *Może być stosowana jako terapia podstawowa w przypadku wystąpienia ≥ 2 poważnych nawrotów rocznie
- **Na tym etapie eskalacji zmiana tych terapii jeszcze nie została formalnie oceniona
- ***Rozważane w niektórych krajach Europy jako leczenie II linii, ale nie wskazane we Francji
- ^Opcja leczenia w przypadku wystąpienia poważnych, steroido-opornych nawrotów

Poniższy schemat również zaprezentowany przez MSTCG stanowi zebranie wystandaryzowanych procedur, które powinny być wprowadzone w celu utrzymania stabilności choroby u pacjentów z RRMS.

Rysunek 3. Standaryzowany algorytm utrzymania stabilnej choroby RRMS [13]



*Opcjonalne w chorobie stabilnej;

**Rekomendowane przez niektórych autorów;

***Przez niezależnego lekarza lub grupę MS;

VEP – wzrokowe potencjały wywołane;

QoL – jakość życia;

AEs – działania niepożądane

W nawiązaniu do rozszerzonych kryteriów diagnostycznych zaleca się ocenę aktywności subklinicznego stanu zapalnego przy użyciu drugiego obrazowania czaszki MRI już po 2-3 miesiącach od pojawienia się epizodu pierwotnego. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni być poinformowani o celach terapeutycznych, mechanizmach działania i możliwych działaniach niepożądanych. W celu monitorowania skuteczności immunoterapii i polepszenia *compliance*, badania kliniczne (z użyciem standardowych skal MS) w okresie obserwacji (*follow-up*) powinny być przeprowadzane, co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku terapii. Częściowe lub całkowite niepowodzenie leczenia objawia się wystąpieniem kolejnych nawrotów podczas pierwszego roku, potwierdzoną progresją w skali EDSS oraz trwającą lub wzrastającą aktywnością choroby potwierdzoną parametrami MRI. W takim przypadku, kiedy choroba jest słabo kontrolowana zaleca się zaproponowanie zmiany leczenia lub eskalację z terapii podstawowej do innej podstawowej lub intensywniejszej terapii [13].

Rokowanie

Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu. W postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej MS rokowanie jest niepomyślne. W przypadku wystąpienia rzutu MS poprawę uzyskuje się u 85% chorych z rzutowo-remisyjną MS oraz u 50% chorych z MS w postępującej fazie choroby. Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie zalicza się: płeć męską, wiek (zachorowanie po 40. roku życia), wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża

częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby. Około 60% pacjentów po 15 latach trwania choroby porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować. MS przebiega łagodnie (po 10 latach trwania choroby stabilne EDSS ≤ 3) w 10-30% przypadków [3].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	

5.1.3. Interwencja oceniana [31]

5.1.3.1. Wskazania

Interwencję ocenianą stanowi octan glatirameru (Copaxone®). Octan glatirameru (*Teva Pharmaceuticals*) zaliczany jest do grupy leków immunomodulujących. Jest to sól octanowa syntetycznych peptydów zbudowanych z kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny o masie cząsteczkowej 4700–13 000 daltonów.

Produkt Copaxone® jest wskazany w leczeniu pacjentów:

- u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* - CDMS);
- u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) w celu zmniejszania częstości występowania rzutów choroby.

Produkt Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.

Glatiramer stosowany jest w programie lekowym Ministerstwa Zdrowia pod nazwą: „Leczenie stwardnienia rozsianego” (Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2012). Zamierzony efekt powyższej terapii zakłada: zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych MS pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej, poprawę sprawności ruchowej oraz powstrzymanie postępu choroby, zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa [32].

Mechanizm działania octanu glatirameru nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie wchodzi on w reakcję krzyżową z białkiem zasadowym mieliny. Jednocześnie ma zdolności do swoistego wiązania się z cząsteczkami antygeny zgodności tkankowej MHC klasy II na powierzchni komórek prezentujących antygen, w wyniku czego może wypierać białko zasadowe mieliny z wiązań z MHC II. Przyjmuje się, że octan glatirameru zapoczątkowuje reakcję immunomodulacji w miejscu wstrzyknięcia. Wiązanie z MHC II na powierzchni komórek prezentujących antygen indukuje swoiste limfocyty T-supresorowe i hamuje swoiste limfocyty T-efektorowe, co spowalnia postęp stwardnienia rozsianego, tzn. zmniejsza liczbę rzutów oraz nasilenie występowania zmian klinicznych [33]. Ostatnie badania na EAE ang. *experimental autoimmune encephalomyelitis* (zwierzęcy model ludzkiego MS) sugerują, że octan glatirameru może indukować monocyty II typu wywołujące produkcję limfocytów Th2 i rozwój limfocytów T regulatorowych, co prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego. W innych badaniach wykazano, że octan glatirameru może zwiększać funkcje limfocytów T regulatorowych poprzez zwiększenie ekspresji komórek T CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD31⁺ [6].

5.1.3.2. Dawkowanie

Zaleca się u osób dorosłych podawanie 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułkostrzykawka), we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.

Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony, a decyzja o długotrwałym stosowaniu leku powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego indywidualnie.

Ograniczone opublikowane dane (brak badań RCT) sugerują, że profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży od 12 do 18 rż. przyjmującej codziennie lek w zalecanej dawce jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Z uwagi na brak wystarczających informacji dotyczących stosowania leku u dzieci poniżej 12 rż. produkt Copaxone[®] nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

5.1.3.3. Interakcje

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji glatirameru. Brak danych na temat interakcji z interferonem beta. U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

5.1.3.4. Przeciwwskazania

Produkt Copaxone® jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na octan glatirameru lub mannitol oraz u kobiet w ciąży.

[Redacted text]

Tabela 5.

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

[Redacted text]

5.1.3.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przeanalizowano europejskie i światowe rekomendacje refundacyjne przeprowadzone dla rozważanej technologii medycznej – octanu glatirameru, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [35], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [36], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [37], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [38], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [39], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [40], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [41] oraz MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) [42].

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę odnalezionych polskich oraz zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Copaxone®:

Tabela 6.
Zagraniczne i Polskie rekomendacje refundacyjne [43-49]

Źródło	Kraj	Postać choroby	Rekomendacja	Uwagi
AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [43]	Polska/6 sierpnia 2008	Leczenie II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami beta 1a lub 1b, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu	Pozytywna	„Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego”
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [44]	Anglia, Walia/ styczeń 2002	Nawrotowa postać stwardnienia rozsianego.	Negatywna	Nie rekomendowany na podstawie przeprowadzonych analiz efektywności klinicznej oraz kosztowej
PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [45,46]	Nowa Zelandia/ maj 2011	Leczenie stwardnienia rozsianego z użyciem interferonu beta (Avonex, Betaferon) oraz octanu glatirameru (Copaxone)	Odroczenie ponownego rozpatrzenia negatywnej rekomendacji	Nie rekomendowany na podstawie przeprowadzonych analiz efektywności klinicznej oraz kosztowej
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [47]	Australia/ grudzień 1999	Leczenie stwardnienia rozsianego	Pozytywna	Ujęty na liście leków PBS
HAS (Haute Autorité de Santé) [48]	Francja/2 czerwiec 2010	Nawrotowa postać stwardnienia rozsianego.	Pozytywna, limit refundacji 65%	Rekomendowany na podstawie przeprowadzonej analizy
MSPS (Ministerio de Sanidad y Política Social) [49]	Hiszpania/ grudzień 2010	Stwierdzone klinicznie stwardnienie rozsiane	Pozytywna	Produkt użytku szpitalnego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących analizowanego preparatu Copaxone® stosowanego w nawrotowej postaci stwardnienia rozsianego lub ogólnie w stwardnieniu rozsianym. W 4 z wyżej wymienionych uzyskał on pozytywną rekomendację (Polska, Australia, Francja i Hiszpania), przy czym jedna rekomendacja dotyczy jedynie leczenia szpitalnego (Hiszpania). Analizowany lek nie jest rekomendowany przez NICE oraz PTAC.

Dodatkowo zidentyfikowano dokument opracowany przez Stowarzyszenie Neurologów Brytyjskich (ABN), w którym określone zostały kryteria kwalifikujące chorych do terapii immunomodulującej IFNB oraz GA, jak również kryteria zaprzestania terapii, wykorzystywane w praktyce klinicznej, m.in. w brytyjskim „programie lekowym” Departamentu Zdrowia – *Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme*. Program *MS Risk Sharing Scheme* powstał w 2002 roku w odpowiedzi na sugestię NICE, że pomimo, iż leczenie INFβ oraz GA nie jest efektywne kosztowo, należy podjąć wspólne działania

umożliwiający leczenie nimi pacjentów z MS spełniających założone kryteria ABN, które pokryte będzie ze środków NHS. Pacjenci objęci leczeniem będą corocznie monitorowani przez okres 10 lat, co ma dostarczyć danych do przeprowadzenia ponownej oceny efektywności i wydatków [50].

5.1.3.1. Decyzje refundacyjne

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [51], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [36], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [52], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [53], szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [54], *Danish Medicines Agency* (Dania) [55], CBG-MEB (Holandia) [56], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [57], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [58], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [59], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [60], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [42] oraz *Haute Autorité de Santé* (Francja) [41].

Poniżej w tabeli przedstawiono wykaz decyzji refundacyjnych odnalezionych na podstawie ww. źródeł.

Tabela 7.
Wyniki wyszukiwania decyzji refundacyjnych dla leku Copaxone® [48, 61-65]

Kraj (instytucja)	Wynik wyszukiwania (decyzja)	Warunki refundacji
Szwecja (TLV) [61]	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 100%
Holandia (CBG-MEB) [62]	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 100%
Finlandia (<i>Kela – Medical Products Database</i>) [63]	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 42%/100%
Szwajcaria (<i>Open Drug Database</i>) [64]	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 90%
Belgia (<i>Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique</i>) [65]	Decyzja pozytywna	Refundacja leku kategorii B
Włochy (<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>)	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 100%
Francja (<i>Haute Autorité de santé</i>) [48]	Decyzja pozytywna	Refundacja na poziomie 65%

Na podstawie danych nadesłanych przez Firmę Zlecającą (*Teva Pharmaceuticals Polska*) można stwierdzić, że obecnie produkt leczniczy Copaxone® jest refundowany w 24 krajach Europy [66]. Oprócz ww. krajów lek podlega refundacji w takich krajach jak: Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Grecja, Irlandia, Litwa, Łotwa, Niemcy Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Węgry i Wielka Brytania.

5.1.4. Interwencja alternatywna (komparator) [67]

5.1.4.1. Interferon beta

Powołując się na Wytyczne AOTM, odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów [35].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 roku substancją czynną finansowaną w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Leczenia Stwardnienia Rozsianego jest: interferon beta-1b, interferon beta-1a oraz octan glatirameru. Zamierzony efekt powyższych terapii zakłada: zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych MS pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej; poprawę sprawności ruchowej oraz powstrzymanie postępu choroby; zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa. Biorąc pod uwagę, że komparatorem ocenianej interwencji (octan glatirameru) powinna być aktualna praktyka jako komparator wybrano interferon beta-1b oraz 1a [32].

Interferon beta to endogenna glikoproteina. Sztucznie otrzymywany interferon beta występuje w postaci 2 substancji czynnych: interferonu beta-1a (Rebif[®], Serono oraz Avonex[®], Biogen) oraz interferonu beta-1b (np. Betaferon[®], Schering AG). Interferon beta-1a (IFN β -1a) otrzymuje się metodą rekombinacji w komórkach ssaków, a interferon beta-1b (IFN β -1b) – w komórkach bakteryjnych.

Zalecana dawka leku w przypadku preparatu Rebif[®] to 1 wstrzyknięcie podskórne (s.c. – *subcutaneous*) 22 mikrogramów/ml lub 44 mikrogramów/ml 3 razy na tydzień. W kuracji Betaferonem[®] stosuje się 1 wstrzyknięcie s.c. 0,25 mg co 2. dzień. Oba preparaty stosowane są w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

Głównym mechanizmem działania interferonu beta wydaje się być antagonizowanie działania endogennego interferonu gamma, jednego z głównych mediatorów prozapalnych w stwardnieniu rozsianym. Interferon beta w trakcie zaostrzenia choroby może indukować naturalne mechanizmy supresyjne (wytwarzanie cytokin hamujących odpowiedź komórkową).

Przeciwwskazaniem do stosowania interferonu beta jest nadwrażliwość na interferon beta naturalny lub rekombinowany, albuminy ludzkie lub którykolwiek składnik produktu leczniczego. Niewskazane jest rozpoczynanie leczenia w czasie ciąży, ciężkiej depresji i/lub występowania myśli samobójczych jak również w przypadku niewyrównanej choroby wątroby. Interferon beta należy stosować ostrożnie u chorych z drgawkami w wywiadzie, stosujących leki przeciwdrgawkowe oraz z padaczką niekontrolowaną mimo leczenia. Należy zachować ostrożność u chorych z depresją, niewydolnością serca lub chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu, niewydolnością nerek lub wątroby oraz po leczeniu immunosupresyjnym. W razie wystąpienia objawów kardiomiopatii i ustalenia związku przyczynowego między jej wystąpieniem i leczeniem interferonem, ciężkich objawów nadwrażliwości (skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka) leczenie należy przerwać. Chociaż bezpośrednie działania toksyczne interferonu beta na serce nie są znane, dla pacjentów z poważną chorobą serca niekorzystne mogą okazać się

objawy grypopodobne związane z podaniem interferonów beta. Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia ostrego rzutu stwardnienia rozsianego.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt Betaferon® w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon® u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon®. W przypadku produktu Avonex® ograniczone dane sugerują, że profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów od 12 do 16 rż. jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych.

W odniesieniu do produktu Rebif®, opublikowane dane wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu w dawce 22 µg po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 16 lat jest takie samo jak w przypadku osób dorosłych. Informacja dotycząca stosowania produktu Rebif® u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest bardzo ograniczona i dlatego nie należy go stosować w tej populacji.

Badania kliniczne nie obejmowały dostatecznej liczby pacjentów powyżej 65 roku życia, aby potwierdzić, czy odpowiedź na lek jest w tej grupie wiekowej odmienna niż u młodszych pacjentów. Jednakże na podstawie klirensu substancji czynnej nie istnieje teoretyczne uzasadnienie, aby ustalać jakiegokolwiek wymaganie w zakresie dostosowywania dawki u osób starszych.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich leków zawierających białko, w przypadku interferonów beta istnieje ryzyko immunogenności. W kontrolowanych badaniach klinicznych, co 3 miesiące pobierano próbki surowicy krwi w celu monitorowania powstawania przeciwciał przeciwko interferonom beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych w postaci rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących interferon beta-1b w surowicy, w co najmniej 2 kolejnych testach u 23% do 41% pacjentów; od 43% do 55% spośród nich całkowicie utraciło aktywność neutralizacyjną w trakcie dalszych obserwacji w poszczególnych badaniach. Rozwój aktywności neutralizacyjnej w tych badaniach wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej produktu tylko w odniesieniu do aktywności rzutowej choroby [68].

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [69] w załączniku 18.7. przedstawiono wykaz leków stosowanych oraz refundowanych w Polsce w ramach Programu Lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego”) wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

5.1.5. Wyniki zdrowotne [70]

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili wytyczne EMA zawarte w dokumencie CHMP/EWP/561/98 Rev. 1 i zdecydowali się na ocenę punktów końcowych związanych z:

- Progresją choroby (progresja niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC);
- Rzutami choroby (ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu);
- Obrazowaniem rezonansem magnetycznym (objętość zmian, zmniejszenie objętości zmian, średnia liczba zmian, nowe zmiany oraz brak zmian w obrazie MRI);
- Oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance, adherence*);
- Jakością życia związaną ze zdrowiem (ocena za pomocą skal: *Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMS-QoL) scale, Fatigue Impact Scale (FIS), Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF), Visual Analogue Scale (VAS)* oraz *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*);
- Bezpieczeństwem (rezygnacje pacjentów z badania, działania niepożądane).

Zgodnie z wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (pivotal studies) [70]. Zmiany w obrazie MRI mogą być stosowane jedynie w badaniach wstępnych, jako pierwsze wskaźniki skuteczności klinicznej produktów leczniczych.

Mimo tego, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przedstawienie wyników dla takich punktów końcowych jak zmiany demielinizacyjne wzmacniane gadolinem, nowe oraz powiększające się zmiany w obrazie T2, które to są skorelowane z ryzykiem rzutu choroby. Ocena stopnia zaawansowania choroby za pomocą badania MRI pozwoli na dokładniejsze przedstawienie skuteczności ocenianej interwencji.

5.1.6. Typ badania

W analizie głównej zdecydowano się uwzględnić badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), które cechują się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

6. METODYKA

6.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);

- (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
 3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
 4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
 5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
 6. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
 7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

6.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie octanu glatirameru u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa w stosunku do interferonów beta-1a i 1b?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

6.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS);
- **interwencja:** octan glatirameru podawany raz na dobę, podskórnie, w dawce 20 mg;
- **komparator:** INFβ-1b w dawce 500 μg podawany podskórnie co drugi dzień; INFβ-1b w dawce 250 μg podawany podskórnie co drugi dzień; INFβ-1a podawany podskórnie w dawce 44 μg trzy razy w tygodniu; INFβ-1a podawany domięśniowo w dawce 30 μg raz w tygodniu;
- **punkty końcowe:** zapobieganie lub opóźnienie progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (lub MSFC); roczny wskaźnik rzutów; czas do wystąpienia pierwszego rzutu; nie wystąpienie rzutu; zmiany w obrazie MRI; *compliance*; jakość życia; bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania, działania niepożądane);
- **typ badania:** RCT, porównanie *head-to-head* (GA vs INFβ-1b; GA vs INFβ-1a).

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku niezgodny ze wskazaniem (np.: octan glatirameru podawany w dawce 40 mg, domięśniowo)
- nieadekwatna populacja: pacjenci z pojedynczym klinicznym epizodem (CIS);
- brak aktywnej grupy kontrolnej;
- badania inne niż RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- opracowania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Należy mieć na uwadze, że ani na etapie konstrukcji strategii wyszukiwania badań pierwotnych (jak również wtórnych), ani na etapie selekcji badań, nie zastosowano ograniczenia odnośnie zakresu wieku pacjentów. W związku z czym wyszukiwanie zostało przeprowadzone na populację ogólną pacjentów z RRMS, w której zawierają się nie tylko dorośli, ale również dzieci i młodzież (analizowana subpopulacja).

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono badania, dla których były dostępne publikacje w pełnej wersji tekstowej. Materiały w postaci opracowań konferencyjnych stanowiły jedynie źródło uzupełniające.

Mając na uwadze wytyczne AOTM z kwietnia 2009 roku [1], w dodatkowej analizie z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa (Rozdział 10) uwzględniono publikacje naukowe oraz materiały udostępnione przez firmę, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej, a stanowią cenne źródło informacji z zakresu jakości życia pacjentów oraz stosowania leku w praktyce czy też w długim okresie czasu.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

W związku z niską jakością danych z zakresu stosowania octanu glatirameru u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 18 rż., badania wyłączone z analizy głównej, w oparciu o kryterium typu badania, w formie opisowej przedstawiono w osobnym rozdziale (Rozdział 13).

W dyskusji włączono opracowanie wtórne będące przeglądem systematycznym (kryteria Cook'a) dotyczącym stosowania octanu glatirameru wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

6.4. Metody identyfikacji badań

6.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano octan glatirameru.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

o elektroniczne bazy danych:

- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
 - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: MEDLINE (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 29-05-2012 r. a 01-06-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.L., A.Z.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (J.J.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbliżone z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO. Dopuszczono jednak możliwość porównania z grupą placebo.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 1 przegląd systematyczny, do którego odniesiono się w dyskusji.

6.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);

- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.
- W strategii wyszukiwania publikacji w bazach PubMed i EMBASE zastosowano ograniczenia (z uwagi na dużą liczbę rekordów) w zakresie: jednostki chorobowej, języka (publikacje w języku: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim), a także wykluczono badania przeprowadzone na zwierzętach. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczenia odnośnie wieku pacjentów (strategia wyszukiwania uwzględniała zarówno populację pacjentów dorosłych jak i analizowaną subpopulację dzieci i młodzieży).
- Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.
- Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (M.L. oraz A.Z.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – J.J.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).
- Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 29-05-2012 r. a 01 06-2012. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).
- Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 18.1. „*Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych*” oraz 18.2. „*Strategia wyszukiwania badań pierwotnych*”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (M.L. i A.Z.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej (J.J.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM z kwietnia 2009 r. [1]).

Należy mieć na uwadze, że na etapie selekcji badań nie zastosowano ograniczenia z zakresu wieku pacjentów z RRMS. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu (załącznik 18.3.) zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 4392 publikacji (*Pubmed*: 879, *Embase*: 3219, *Cochrane*: 169, *CRD*: 35, *clinicaltrials.gov*: 87, *Inne*: 3), z których wyodrębniono 4 badania RCT z aktywnym komparatorem (*BECOME*, *BEYOND*, *REGARD*, *Calabrese 2012*) spełniające kryteria włączenia do ilościowej analizy głównej.

Dodatkowo w rozdziale 13. w formie opisowej przedstawiono dostępne informacje z zakresu stosowania octanu glatirameru u pacjentów od 12 do 18 rż. w oparciu o obadania wyłączone z analizy głównej (kryterium typu badania). Uwzględniono trzy publikacje naukowe o niższej wiarygodności (badanie prospektywne *ITEMS*, opis serii przypadków - *Kornek 2003* oraz badanie retrospektywne typu *open-label* - *Yeh 2010*).

6.4.3. Wyszukiwanie badań niepublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (octan glatirameru) przeszukano rejestr badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*copolymer 1*”, „*copaxone*”, „*glatiramer*”.

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 87 rekordów: 19 otwartych i 68 zamkniętych badań. Spośród otwartych prób klinicznych, odnaleziono 13 badań na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 1 eksperyment z nierozpoczętym jeszcze procesem rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 5 badań o nieznanym statusie. Natomiast wśród badań zamkniętych wyróżniono: 61 badań bez przedstawionych wyników, z czego: 36 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 10 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 5 prób klinicznych przerwanych przedwcześnie (*terminated*), 2 próby przerwane przed rozpoczęciem procesu włączania pacjentów (*withdrawn*), 2 próby zawieszono (*suspended*), 6 badań z nieznanym statusem, oraz 7 badań z przedstawionymi wynikami, w skład których weszły jedynie zakończone próby kliniczne.

Spośród 87 odnalezionych rekordów badań klinicznych zidentyfikowano trzy badania kliniczne fazy IV, (nie są uwzględnione w niniejszym opracowaniu) gdzie wśród pacjentów z RRMS

porównywane jest leczenie z użyciem octanu glatirameru z interferonami beta. Dwa z nich są próbami randomizowanymi, natomiast trzecie jest badaniem obserwacyjnym. Dodatkowo odnaleziono dwa inne badania obserwacyjne (pilotowe oraz z ukończoną fazą rekrutacji), które również obejmowały analizę porównawczą ww. interwencji. Dwa randomizowane badania NCT00078338 oraz NCT00099502 (fazy IV i III) zostały opublikowane i uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu. Ponadto jedno obserwacyjne badanie fazy IV dotyczyło analizy adherence dla octanu glatirameru. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (stan na 01.06.2012 r.)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00176592	<i>Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing the Effects of 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the Relapsing-remitting or Clinically Isolated Forms of Multiple Sclerosis Using 3 Tesla MRI With Triple-dose Gadolinium</i>	RRMS, CIS	<i>Betaseron 250 mg Copaxone 20 mg</i>	Randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie IV fazy	Nieznany (nie weryfikowane ostatnio)
NCT00202995	<i>Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS</i>	RRMS	<i>Copaxone Betaseron Rebif</i>	Randomizowane, badanie IV fazy, typu <i>open-label</i>	Przerwane (<i>terminated</i>)
NCT00398528	<i>An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis</i>	RRMS	<i>Copaxone Avonex</i>	Obserwacyjne badanie IV fazy	Przerwane (<i>terminated</i>)
NCT00490906	<i>Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis</i>	RRMS, kobiety	<i>Copaxone Avonex i Betaseron</i>	Obserwacyjne pilotowe	Nieznany
NCT00078338	<i>Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis</i>	RRMS EDSS od 0 do 5,5	<i>Rebif Copaxone</i>	Randomizowane badanie IV fazy, typu <i>open-label</i>	Zakończone [^]
NCT00099502	<i>BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS)</i>	RRMS, EDSS od 0 do 5	<i>Betaferon/ Betaseron Copaxone</i>	Randomizowane badanie III fazy, typu <i>double-blind</i>	Zakończone [#]

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
	<i>Patients</i>				
NCT00819000	<i>Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS)</i>	MS Leczeni wcześniej GA lub INF-beta	<i>Copaxone</i> <i>Avonex</i> <i>Rebif</i> <i>Betaseron</i>	Obserwacyjne, prospektywne	Aktywne z ukończoną fazą rekrutacji
NCT00238654	<i>A Study to Evaluate Readiness to Self-inject on Adherence and Compliance to Copaxone® Therapy</i>	RRMS	<i>Copaxone</i>	Obserwacyjne, prospektywne badanie IV fazy typu <i>open-label</i>	Zakończone

^Odnaleziono publikację (badanie REGARD uwzględnione w analizie głównej);

#Odnaleziono publikację (badanie BEYOND uwzględnione w analizie głównej)

6.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

6.6. Ocena jakości danych

6.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu

lecniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

6.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

6.7. Analiza ilościowa

6.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.2.

6.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*) oraz parametru *number needed to treat* (NNT) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2011, rozdz. 9.4.4.4*).

W analizie bezpieczeństwa (tj. dla działań niepożądanych) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

6.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych

grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

Metaanaliza dla hazardu względnego została przeprowadzona z wykorzystaniem metody *Inverse Variance*, tzn. hazard względny z poszczególnych badań ważony był odwrotnością wariancji jego logarytmu naturalnego [3].

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

6.8. Metaanaliza statystyczna

6.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

6.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [3, 7]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

6.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której

źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 8].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

6.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (r. 16.9.5) w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

7. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OCTANU GLATIRAMERU Z INTERFERONEM BETA-1B W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A). Badania *BECOME* (*Betaseron versus Copaxone in multiple sclerosis with triple-dose gadolinium and 3 Tesla MRI Endpoints*) oraz *BEYOND* (*Betaseron Efficacy Fielding Outcomes of a New Dose*) bezpośrednio porównują efektywność octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Tabela 9.
Charakterystyka badania (*BEYOND*, *BECOME*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<i>BEYOND</i>	<i>O'Connor 2009</i> [1] <i>Comi 2007</i> [2]	198	+	pojedyncze*	zachowana**	3
<i>BECOME</i>	<i>Cadavid 2009</i> [3] <i>Wolansky 2007</i> [4] <i>Cadavid 2007</i> [5] <i>Cadavid 2011</i> [6]	2	+	pojedyncze*	zachowana***	3

*Zaslepienie dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany oraz pielęgniarki opisującej skalę MSFC;

**zachowana dla analizy skuteczności, niezachowana w przypadku bezpieczeństwa (AEs);

***za wyjątkiem punktów końcowych – progresja w skalach MSFC i EDSS

Do badania *BEYOND* włączono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci rzutowo-remisyjnej (zdiagnozowanym na podstawie kryteriów McDonald), nie leczonych przed badaniem (łącznie 2244 osób). Minimalny czas kuracji wynosił 2 lata, a maksymalny – do 3,5 roku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup: (1) octanu glatirameru podawanego podskórnie codziennie w dawce 20 mg, (2) interferonu beta-1b podawanego podskórnie w dawce 250 µg co drugi dzień oraz (3) interferonu beta-1b w dawce 500 µg co drugi dzień.

Do badania *BECOME* włączono ogółem 75 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS, n=61 pts) lub klinicznie izolowanym zespołem objawów neurologicznych (CIS, n=14 pts). W okresie obserwacji (trwającym 24 miesiące) przyjmowali oni codziennie 20 mg octanu glatirameru (podskórnie) lub 250 mikrogramów interferonu beta-1b co drugi dzień (również podskórnie).

7.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań (*BECOME* oraz *BEYOND*) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy leczonej octanem glatirameru lub do grup otrzymujących interferon beta-1b.

W badaniu *BEYOND* pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych (500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b oraz GA) za pomocą blokowej randomizacji centralnej z wykorzystaniem oprogramowania SAS. Natomiast w badaniu *BECOME* randomizowano pacjentów do dwóch grup (GA oraz 250 µg INFβ-1b). W obu badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na ośrodek, a w badaniu *BECOME* dodatkowo ze względu na obecność wzmocnienia w obrazie MRI.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

W obu badaniach autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. W badaniu *BECOME* założono, iż 40 pacjentów w grupie pozwala z 74% mocą testu ($p=0,05$) wykazać przewagę INFβ-1b nad glatiramerem w ilości aktywnych zmian (CAL) na podstawie badania MRI. Do obliczenia mocy statystycznej badania *BEYOND*, wykorzystano hazard względny nawrotu choroby. Założono, że HR dla porównania względem INFβ-1b w dawce 250 µg wyniesie 0,825 dla 500 µg INFβ-1b i 1,244 dla octanu glatirameru. Zatem jeżeli co najmniej 840 chorych zostanie włączonych do każdej z grup stosującej interferony i co najmniej 420 pacjentów do grupy octanu glatirameru, z 80% mocą testu będzie można wykazać różnice między grupami pod względem ryzyka nawrotu choroby.

W badaniach odnotowano nieznaczne różnice w okresach obserwacji jedynie w ocenie nie wystąpienia rzutu. Dla wszystkich innych ocenianych w analizowanych badaniach punktów końcowych nie odnotowano różnic w okresach obserwacji, który wynosił rok (jedynie dla braku zmian w obrazie MRI) oraz 2 lata.

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania *BEYOND* oraz *BECOME*, włączone do analizy otrzymały po 3 punkty w skali Jadad. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że ostateczną ocenę nawrotów (rzutów) choroby dokonywał neurolog, który nie posiadał informacji na temat rodzaju zastosowanego leczenia u danego pacjenta. Brak zaślepienia pacjenta (z uwagi na wystąpienie charakterystycznych reakcji w czasie iniekcji każdego z leków) nie miał zatem wpływu na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

7.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych *BEYOND* i *BECOME* przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (BEYOND, BECOME)

Badanie	BEYOND (IIA)	BECOME (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego - rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald'a; • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby; • Od 0 do 5 punktów w skali EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego - rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald'a, • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzut choroby; • Pacjenci, u których wystąpił pierwszy zdefiniowanych klinicznie epizod zdefiniowany jako wystąpienie ogniska demielinizacji w przeciągu 6 miesięcy i zmian rozsianych w miejscu i czasie; • Od 0 do 5 punktów w skali EDSS
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Pacjenci z innymi chorobami niż MS, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe; • Postać postępująca stwardnienia rozsianego lub choroby serca; • Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego; • Niewydolność wątroby, nerek lub szpiku kostnego; • Objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka; • Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; • Monoklonalna gamma-globulinopatia; • Ostre reakcje nadwrażliwości, alergię na którykolwiek z badanych leków; • Niemożliwość wykonania u pacjenta MRI; • Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Pacjenci, u których wystąpił nawrót pomiędzy okresem <i>screeningu</i> a pierwszym dniem badania; • Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; • Niemożliwość wykonania u pacjenta badania MRI; • Alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminy, interferon, GA, lub mannitol; • Niekontrolowana lub klinicznie istotna choroba serca; • Nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania paracetamolu, ibuprofenu, lub steroidów; • Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; • Aktywna choroba wrzodowa; • Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; • Klaustrofobia, niekontrolowane ruchy głowy; • Uprzednie leczenie jakimkolwiek interferonem lub GA; • Uprzednie stosowanie napromieniania całego ciała, przeciwciał monoklonalnych, mitoksantronu, cyklofosfamidu, kładrybiny azatiopryny, mykofenolanu, IVIG, lub cyklosporyny A, lub kortykosteroidów w ciągu poprzedzających 21 dni.

Tabela 11.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań BEYOND i BECOME

Parametr		BEYOND (IIA)			BECOME (IIA)	
		500 µg IFNβ-1b	250 µg IFNβ-1b	GA	250 µg IFNβ-1b	GA
Liczba pacjentów		899	897	448	36	39
Liczba kobiet (%)		629 (70)	627 (70)	306 (68)	27 (75)	25 (64)
Rasa, n (%):	Biała	809 (90)	830 (93)	406 (91)	15 (42)	24 (62)
	Czarna	bd	bd	bd	10 (28)	11 (28)
	Latynosi	bd	bd	bd	10 (28)	4 (10)
	Hindusi-Azjaci	bd	bd	bd	1 (3)	0 (0)
Średni wiek w latach (mediana, zakres)		35,9 (36; 28-43)	35,8 (35; 28-43)	35,2 (35; 27-43)	36 (18-49)	36 (22-55)
Postać MS, n (%):	RRMS	899 (100)	897 (100)	448 (100)	31 (86)	30 (77)
	CIS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (14)	9 (23)
Czas trwania choroby w latach, (mediana, zakres)		5,4* (3**; 1-8)	5,3* (3**; 1-7)	5,1* (3**; 1-7)	0,9** (0,1-24)	1,2** (0,2-34)
Roczny wskaźnik rzutów, mediana (zakres)		bd	bd	bd	1,8 (0-7,5)	1,9 (0,13-7,0)
Średnia liczba rzutów w ostatnim roku (mediana, zakres)		1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)	bd	bd
Całkowita liczba rzutów, (mediana, zakres)		3,5 (3, 2-4)	3,5 (3, 2-4)	3,7 (3, 2-4)	bd	bd
2 lub więcej rzutów w przeciągu ostatnich 2 lat, n (%)		641 (71)	620 (69)	329 (73)	bd	bd
Liczba pkt w skali EDSS		2,33* (2**, 1,5-3,0)	2,35* (2**, 1,5-3,0)	2,28* (2**, 1,5-3,0)	2,0** (0-5)	2,0** (0-5,5)
Obraz wzmocniony MRI przed podaniem leków, n (%)		bd	bd	bd	26 (72)	27 (69)

Parametr		BEYOND (IIA)			BECOME (IIA)	
		500 µg IFNβ-1b	250 µg IFNβ-1b	GA	250 µg IFNβ-1b	GA
Średnia liczba zmian aktywnych (mediana)		bd	bd	bd	4,7 (1,75)	3,1 (1)
Mediana liczby punktów w MSFC		bd	bd	bd	0,13 (-1,5; 1,0)	0,13 (-2,7; 1,16)
Sposób diagnozy MS, n (%):	2 lub więcej rzutów oraz 2 lub więcej ognisk demielinizacji	790 (88)	763 (85)	397 (89)	bd	bd
	2 lub więcej rzutów oraz 1 lub więcej ognisk demielinizacji i zmian rozsianych w miejscu lub 2 lub więcej zmian w obrazie T2-zależnym oraz pozytywny wynik badania PMR	57 (6)	62 (7)	34 (8)	bd	bd
	1 rzut oraz 2 lub więcej ognisk demielinizacji i zmiany rozsiane w czasie	28 (3)	45 (5)	10 (2)	bd	bd
	1 rzut oraz 2 lub więcej ognisk demielinizacji i zmiany rozsiane w czasie, miejscu lub 2 lub więcej ogniska obrazie T2- zależnym i pozytywny wynik badania PMR	24 (3)	24 (3)	7 (2)	bd	bd
MRI:	Objętość ognisk w obrazie T2- zależnym w mózgu (cm ³)	8,8 (6,0; 2,3–11,7)	9,3 (5,7; 2,2–12,0)	9,2 (5,9; 2,2–13,1)	bd	bd
	14 lub więcej ognisk w obrazie T2-zależnym w mózgu	767 (85)	758 (85)	377 (84)	bd	bd
	Ogniska hipointensywne w obrazie T1-zależnym (cm ³)	1,6 (0,5; 0,2-1,7)	1,8 (0,6; 0,2-1,8)	1,6 (0,6; 0,1-2,0)	bd	bd
	Liczba ognisk ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	2,3 (0; 0–2)	2,3 (0; 0–2)	1,8 (0; 0–2)	bd	bd
	1 lub więcej ognisk ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	405 (45)	411 (46)	203 (45)	bd	bd
	Objętość ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu (cm ³)	0,3 (0; 0–0,2)	0,3 (0; 0–0,2)	0,2 (0; 0–0,2)	bd	bd
	Znormalizowana objętość mózgu (cm ³)	1490 (1489; 1420–1566)	1489 (1491; 1423–1565)	1496 (1498; 1415–1572)	bd	bd

* wartość średnia
**mediana

7.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach *BEYOND* oraz *BECOME* włączonych do analizy.

Tabela 12.
Charakterystyka interwencji (*BEYOND*, *BECOME*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
BEYOND (IIA)	INFβ-1b	Interferon beta-1b w dawce 500 µg podawany podskórnie co drugi dzień	2 lata
	INFβ-1b	Interferon beta -1b w dawce 250 µg podawany podskórnie co drugi dzień	
	GA	Octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie	
BECOME (IIA)	INFβ-1b	Interferon beta -1b w dawce 250 µg podawany podskórnie co drugi dzień	2 lata
	GA	Octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie	

W badaniu *BEYOND* pacjenci byli obserwowani przez co najmniej 2 lata. Chorzy, którzy jako pierwsi zostali włączeni do badania kontynuowali harmonogram swoich wizyt (co 3 miesiące) w kolejnym roku, aż do momentu w którym, ostatni pacjent osiągnął punkt końcowy - 2 lata. Ten schemat postępowania został wprowadzony po okresie około 2 lat od włączenia pierwszego pacjenta w związku z niższą niż zakładano częstotliwością zdarzeń. W konsekwencji, niektórzy pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grup na początku badania byli obserwowani przez okres 3,5 roku. W próbie klinicznej *BEYOND* zastosowano okres stopniowego zwiększania dawki w celu optymalizacji tolerancji interferonu beta-1b. Dawka była zwiększana o 0,25 ml co 2 tygodnie, aż do osiągnięcia założonej dawki (6 tygodni). Okres zwiększania dawki mógł być przedłużony do 13 tygodnia. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych, pacjentom z grupy interferonów podawano ibuprofen lub paracetamol w okresie pierwszych 3 miesięcy trwania badania.

Autorzy próby klinicznej *BECOME* zaprojektowali badanie na okres jednego roku z co miesięcznymi wizytami, podczas których wykonywano badanie MRI. Jednak po wykonaniu wstępnej analizy *interim*, która nie wykazała żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem miesięcznej potrójnej dawki gadolinu, wszystkim pacjentom zaoferowano możliwość pozostania w badaniu na kolejny rok. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji na temat możliwości stosowania przez pacjentów innych leków niż oceniane.

7.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując badania *BEYOND* i *BECOME* pod względem populacji pacjentów włączonych do tych dwóch prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na postać stwardnienia rozsianego zdiagnozowaną u poszczególnych pacjentów. Do badania *BEYOND* włączano pacjentów jedynie z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, podczas gdy w badaniu *BECOME* 14% (250 µg INFβ-1b) i 23% (GA) pacjentów stanowiły osoby z pierwszym zdefiniowanym klinicznie epizodem tzw. CIS (ang. *Clinically Isolated Syndrome*). W obydwu badaniach rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej MS opierało się na kryteriach diagnostycznych McDonalda. Do prób klinicznych *BEYOND* i *BECOME* włączano pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden rzut choroby w czasie ostatniego roku.

Włączenie w badaniu *BECOME* pacjentów ze zdiagnozowanym klinicznie izolowanym zespołem objawów (CIS) powoduje znaczne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy badaniami. Obecność pacjentów z CIS rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby. W przypadku badania *BEYOND* mediana czasu trwania choroby we wszystkich trzech grupach wynosiła 3 lata, w próbie klinicznej *BECOME* odpowiednio dla 250 µg INFβ-1b – 0,9 roku a dla GA – 1,2 roku. Mimo tego, porównanie mediany rzutów w minionym roku u pacjentów z badania *BEYOND* i mediany rocznego wskaźnika rzutów w *BECOME* wskazuje na lepszy stan pacjentów w badaniu *BEYOND*. Pacjenci z obu badań nie różnią się pod względem stanu niepełnosprawności mierzonym skalą EDSS, średnia liczba punktów we wszystkich grupach wyniosła 2. Badania są zgodne również pod względem cech demograficznych włączonych pacjentów. Odsetek kobiet w obydwu badaniach wynosił 69%, średni wiek odpowiednio 35 lat dla badania *BEYOND* i 36 lat dla *BECOME*. Różnice występują w odniesieniu do rasy pacjentów. W próbie klinicznej *BEYOND* większość (91%) stanowili chorzy rasy białej, w przypadku badania *BECOME* było to 52%.

W badaniach *BEYOND* i *BECOME* zastosowano ten sam schemat dawkowania: INFβ-1b w dawce 250 µg podawany podskórnie co drugi dzień oraz octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie.

7.6. Skuteczność

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych zamieszczone w badaniach *BEYOND* oraz *BECOME*.

Tabela 13.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*BEYOND*, *BECOME*)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności w skali EDSS	<i>BEYOND</i>	Progresja w skali EDSS mierzona jako 1-punktowa zmiana w skali, która utrzymywała się przez 3 miesiące.	OR (95% CI)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	<i>BECOME</i>	Progresja w skali EDSS mierzona jako 1-punktowa zmiana w skali, która utrzymywała się przez 6 miesięcy.	
Progresja niepełnosprawności w skali MSFC	<i>BECOME</i>	Progresja w skali MSFC mierzona poprzez 0,2 odchylenia standardowego jako punkt odcięcia.	OR (95% CI)
Roczny wskaźnik rzutów	<i>BECOME</i> <i>BEYOND</i>	Średnia liczba rzutów/rok	średnia, p
Wskaźnik rzutu (prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia rzutu, nie wystąpienie rzutu)	<i>BEYOND</i>	Subiektywny rzut choroby - został zdefiniowany jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne, które wystąpiły w odstępie co najmniej 30 dni od początku poprzedniego zdarzenia, trwały co najmniej 24 godz., i nie były spowodowane gorączką lub infekcją. Obiektywny rzut choroby - gdy objawy neurologiczne wiązały się ze wzrostem punktów w skali EDSS lub skali Systemów Funkcjonalnych (FSS) ocenianej przez neurologa (zaslepienie).	HR (95% CI), p; liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, p; nie wystąpienie rzutu n (%)
	<i>BECOME</i>	Subiektywny rzut choroby - wszystkie nowe objawy neurologiczne lub ich nasilenie trwające ≥24 godziny niedające się tłumaczyć gorączką lub zakażeniem. Obiektywny rzut zostały - objawy neurologiczne potwierdzone przez neurologa (zaslepienie) przy użyciu skali oceny pogorszenia albo SNRS lub EDSS. Potwierdzony rzut choroby - jedna lub więcej z następujących zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi 1) wzrost powyżej 0,5 pkt EDSS, 2) zwiększenie w skali EDSS dla jeden system 2 punkty, 3) wzrost o 2 lub więcej pkt w jednej komponente EDSS, 4) zmniejszenie liczby punktów w skali SNRS o co najmniej 7 punktów.	Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, p; nie wystąpienie rzutu n (%); OR (95% CI)
Zmiany w obrazie MRI (objętość zmian, średnia liczba zmian, brak zmian)	<i>BEYOND</i>	Średnia procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2; Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2	Średnia, mediana, p;
	<i>BECOME</i>	Liczba zmian CAL (ang. <i>combined active lesion</i> - suma całkowitych wzmocnionych kontrastem zmian oraz nowych niewzmocnionych zmian na skanach z długim czasem repetycji, które pojawiły się od momentu ostatniego badania) i NL (nowe zmiany) na skan; Brak zmian w obrazie MRI	Liczba zmian, p; OR (95% CI)
Compliance	<i>BECOME</i>	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do obrazowania MRI	Odsetek pacjentów

7.6.1. Progresa niepełnosprawności w skali EDSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla punktu końcowego, jakim była progresja niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), analizowanego na podstawie badań *BEYOND* oraz *BECOME*. Ocena EDSS w eksperymencie *BEYOND* była przeprowadzana co 3 miesiące, natomiast w próbie *BECOME* progresja w skali EDSS była potwierdzona w badaniu w odstępach 6-miesięcznych.

Tabela 14.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności w skali EDSS; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (*BEYOND*, *BECOME*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
BEYOND (IIA)	GA	2 lata	448	90** (20)^
	500 µg INFβ-1b		899	200 (22)
	GA	2 lata	448	90** (20)^
	250 µg INFβ-1b		897	188** (21)^
BECOME* (IIA)	GA	2 lata	34	6 (17,6)
	250 µg INFβ-1b		33	4 (12,1)

* dane pochodzące z publikacji *Cadavid 2011* [6];

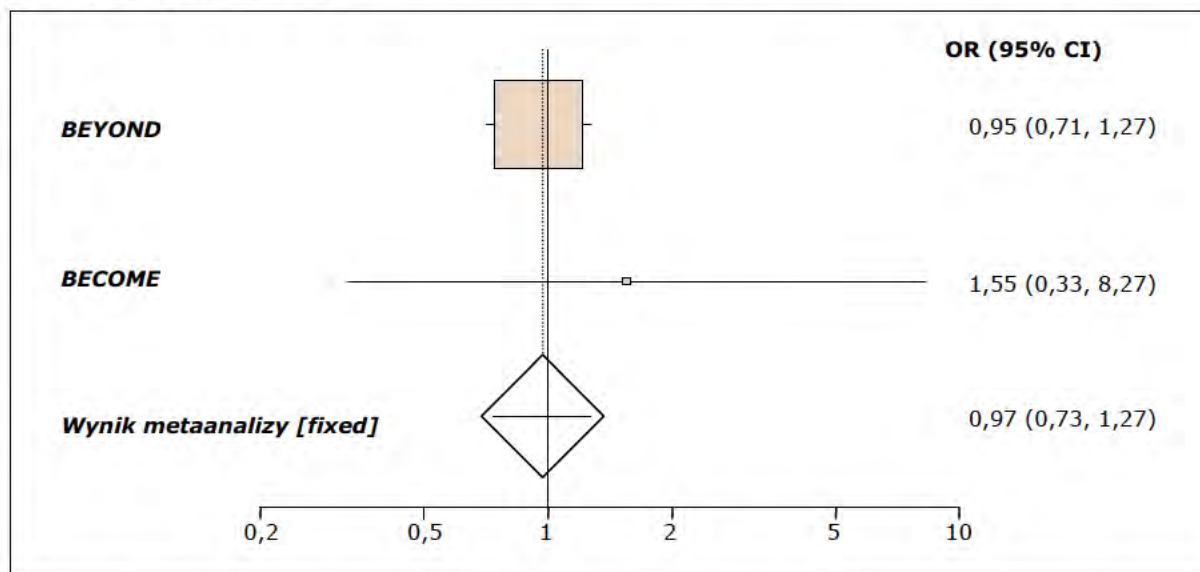
** obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane uzyskane od autora publikacji *BEYOND* Volkera Knappertz. Autor badania dostarczył informacje o błędach w publikacji *BEYOND* i przedstawił właściwe odsetki pacjentów dla analizowanego punktu końcowego.

Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans wystąpienia progresji niepełnosprawności dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1b w dawce 500 µg z wynosi 0,88 (95% CI: 0,66; 1,17). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dla punktu końcowego progresja niepełnosprawności w skali EDSS dla porównania octanu glatirameru z 250µg INFβ-1b.

Wykres 1.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nastąpiła progresja w skali EDSS; GA vs 250 µg INFβ-1b (*BEYOND*, *BECOME*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w skali EDSS wynosi 0,97 (95% CI: 0,73; 1,27). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,8698$). Wyniki testów na heterogeniczność są następujące: Breslow-Day = 0,486013 ($df = 1$), $p = 0,4857$; Cochran Q = 0,480607 ($df = 1$) $p = 0,4881$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Autorzy raportu pragną zaznaczyć, że zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *BEYOND* błędnie przedstawiono odsetki pacjentów (21% vs 27%), które wskazywały na istotne statystycznie różnice pomiędzy glatiramerem, a interferonem beta-1b podawanym w dawce 250 µg ($p=0,68$). Jednak w wyniku kontaktu z autorami badania (Paul O'Connor, Massimo Filippi, Volker Knappetz) udało się wyjaśnić zaistniałe rozbieżności i uzyskać prawidłowe odsetki pacjentów, które nie wykazywały istotnych statystycznie różnic pomiędzy omawianymi ramionami terapeutycznymi.

7.6.2. Progresja niepełnosprawności w skali MSFC

W publikacji *Cadavid 2011* (oraz *Cadavid 2007* będącej posterem konferencyjnym), zamieszczono informacje na temat progresji mierzonej w złożonej skali sprawności MS (MSFC, ang. *MS Functional Composite*).

Tabela 15.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja w skali MSFC; GA vs 250 µg INFβ-1b (*BECOME*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95%) [^]
<i>BECOME</i> * (IIA)	GA	2 lata	39	4 (10,3)	1,89 (0,25; 21,97)
	250 µg INFβ-1b		35	2 (5,6 [^])	

* dane pochodzące z publikacji *Cadavid 2011* [6]

[^] obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia progresji mierzonej w skali MSFC wynosi 1,89 (95% CI: 0,25; 21,97) i nie wykazuje istotności statystycznej.

7.6.3. Roczny wskaźnik rzutów

W badaniach *BEYOND* oraz *BECOME* wskaźnik rzutu był definiowany jako średnia liczba rzutów w ciągu roku. Wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Roczny wskaźnik rzutów; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (*BEYOND*, *BECOME*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	Średnia liczba rzutów/rok	p
<i>BEYOND</i> (IIA)	GA	2 lata	0,34	0,42
	500 µg INFβ-1b		0,33	
	GA	2 lata	0,34	0,79
	250 µg INFβ-1b		0,36	
<i>BECOME</i> (IIA)	GA	2 lata	0,33	0,68
	250 µg INFβ-1b		0,37	

Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między interwencjami w średnich wartościach rocznego wskaźnika rzutu podczas 2 lat leczenia i obserwacji.

7.6.4. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Poniżej w tabeli zaprezentowano prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu ocenione przez autorów badania *BEYOND*.

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu 500 µg INFβ-1b vs GA, 250 µg INFβ-1b vs GA (*BEYOND*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	HR (95% CI)	p
<i>BEYOND</i> (IIA)	500 µg INFβ-1b	2 lata	899	0,98 (0,82; 1,18)	0,43
	GA		448		
	250 µg INFβ-1b		897	1,06 (0,89; 1,26)	0,73
	GA		448		

W badaniu *BEYOND* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami terapeutycznymi w prawdopodobieństwie wystąpienia rzutu (250 µg IFNβ-1b vs GA, p = 0,73; 500 µg IFNβ-1b vs GL, p = 0,43).

W badaniach *BEYOND* oraz *BECOME* jako punkt końcowy oceniano również czas do wystąpienia pierwszego rzutu. Dane dla tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (BEYOND, BECOME)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	Liczba dni	p
BEYOND (IIA)	GA	2 lata	271*	0,30
	500 µg INFβ-1b		348*	
	GA	2 lata	271*	0,75
	250 µg INFβ-1b		283*	
BECOME (IIA)	GA	2 lata	121**	0,12
	250 µg INFβ-1b		123**	

* pierwszy kwartyl

** mediana

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic, w liczbie dni do wystąpienia rzutu choroby, zarówno pomiędzy grupą interferonu beta-1b podawanego w dawce 250 µg jak i 500 µg, a octanem glatirameru.

7.6.5. Nie wystąpienie rzutu

W badaniu *BEYOND* analizowano odsetek pacjentów, u których w ciągu 2 lat trwania badania nie wystąpił rzut choroby. W publikacji do próby klinicznej *BECOME* przedstawiono odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut na moment zakończenia badania (średnio: INFβ-1b - 1,89 roku; GA - 1,81).

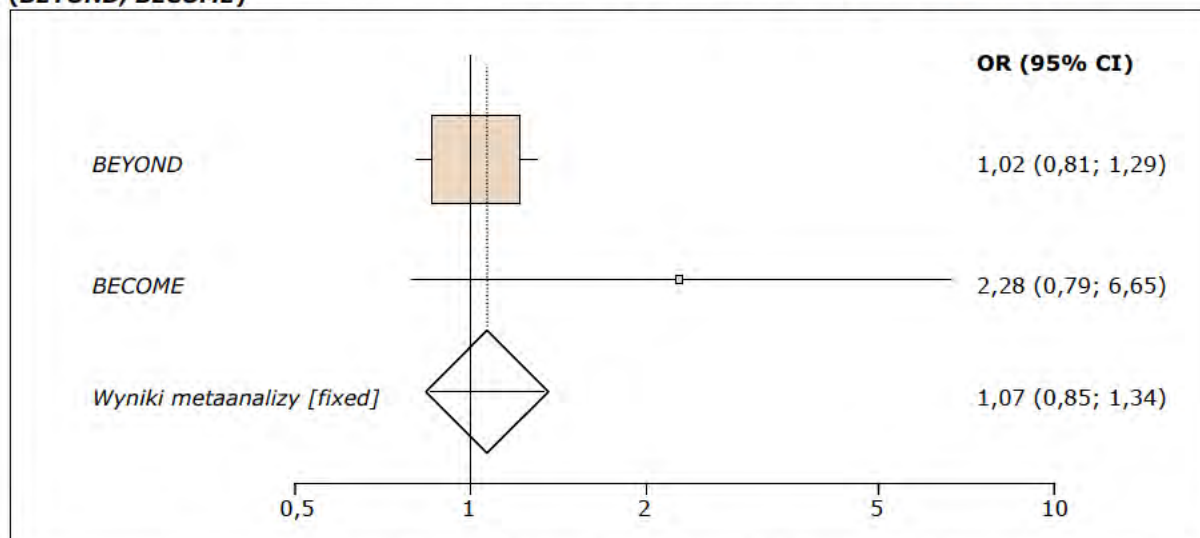
Tabela 19.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (BEYOND, BECOME)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
BEYOND (IIA)	GA	2 lata	448	262 (59)
	500 µg INFβ-1b		899	539 (60)
	GA	2 lata	448	262 (59)
	250 µg INFβ-1b		897	520 (58)
BECOME (IIA)	GA	1,81/1,89 roku	39	28 (72)
	250 µg INFβ-1b		36	19 (53)

Obliczony iloraz szans nie wystąpienia rzutu choroby w ciągu 2 lat dla porównania GA z 500 µg INFβ-1b wynosi 0,94 (95% CI: 0,74; 1,19). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy łącznej liczby pacjentów z obu analizowanych prób, u których nie wystąpił rzut w okresie do 2 lat dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1b podawanym w dawce 250 µg.

Wykres 2.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpił rzut; GA vs 250 µg INFβ-1b (BEYOND, BECOME)



Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans nie wystąpienia rzutu choroby w ciągu około 2 lat wynosi 1,07 (95% CI: 0,85; 1,34). Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,60$). Wyniki testów na heterogeniczność są następujące: Breslow-Day = 2,58896 (df = 1) $p = 0,1076$, Cochran Q = 2,554467 (df = 1) $p = 0,11$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.6.6. Zmiany w obrazie MRI

7.6.6.1. Objętość zmian w obrazie MRI

Analizowanym na podstawie badania BEYOND punktem końcowym była procentowa zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2; 500µg i 250 µg INFβ-1b vs GA (BEYOND)

Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia procentowa zmiana (mediana)	p
BEYOND (II A)	500 µg INFβ-1b	2 lata	899	22% (12%)	0,0008
	GA		448	25% (17%)	
	250 µg INFβ-1b	2 lata	897	19% (10%)	0,0001
	GA		448	25% (17%)	

Wśród pacjentów poddanych terapii glatiramerem objętość ognisk demielinizacji zwiększyła się o 25%, natomiast u osób leczonych interferonem beta-1b w dawkach 500 µg i 250 µg – odpowiednio o 22% oraz 19%. Wyniki wskazywały na istotnie większą skuteczność interferonu beta-1b.

7.6.6.2. Średnia liczba zmian w obrazie MRI

W eksperymencie *BEYOND* badacze analizowali również średnią liczbę nowych zmian w obrazie T2 otrzymaną na podstawie ostatniego obrazowania (skanu). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Liczba nowych zmian w obrazie T2; 500 µg vs GA i 250 µg INFβ-1b vs GA (*BEYOND*)

Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 (mediana)	p
BEYOND (IIA)	500 µg INFβ-1b	2 lata	899	3,3 (1,0)	0,0009
	GA		448	4,6 (1,0)	
	250 µg INFβ-1b	2 lata	897	3,3 (1,0)	0,011
	GA		448	4,6 (1,0)	

Na podstawie powyższych wyników wnioskuje się, że średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 była znamienne wyższa w grupie leczonej octanem glatirameru (4,6) w porównaniu do osób przyjmujących IFNβ-1b (3,3) zarówno w dawce 500 µg ($p=0,0009$), jak i 250 µg ($p=0,011$).

W badaniu *BECOME* pierwszorzędnym punktem końcowym była liczba CAL (*combined active lesion*) przypadająca na skan. CAL definiowano jako wszystkie ogniska demielinizacyjne, wzmacniające się gadolinem oraz wszystkie nowe zmiany w obrazie T2. Analizowanym punktem końcowym była również mediana nowych zmian (NL) w obrazie MRI. Oba parametry były oceniane dla rocznego okresu obserwacji.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Mediana zmian w obrazie MRI na skan; 250 µg INFβ-1b vs GA (*BECOME*)

Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Mediana zmian na skan	p
CAL	250 µg INFβ-1b	1 rok	36	0,63	0,58
	GA		39	0,58	
NL	250 µg INFβ-1b	1 rok	36	0,50	0,25
	GA		39	0,33	

W badaniu *BECOME* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między interferonem beta-1b, a octanem glatirameru w liczbie CAL/skan dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy ($p=0,58$). Wyniki nie spełniały więc początkowych założeń eksperymentu odnośnie przewagi IFNβ-1b nad GA dla analizowanego punktu końcowego. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie zarówno w odniesieniu do liczby NL/skan ($p=0,25$) jak i zmian na miesiąc ($p=0,19$).

7.6.6.3. Brak zmian w obrazie MRI

Odsetek pacjentów, u których nie odnotowano zmian demielinizacyjnych - CAL, był wyższy w grupie leczonej glatiramerem (26% vs 19%), podobnie jak odsetek pacjentów bez nowych zmian demielinizacyjnych analizowanych po 12 miesiącach (28% vs 19%).

Odsetek pacjentów bez nowych zmian (analizowanych w okresie 24 miesięcznym) wynosił 21% w obydwu grupach terapeutycznych.

Tabela 23.
Liczby i odsetki pacjentów bez CAL lub NL wraz z obliczonym ilorazem szans (*BECOME*)

Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
CAL	GA	1 rok	39	10 (26)	1,43 (0,42; 5,06)
	250 µg INFβ-1b		36	7 (19)	
NL	GA	1 rok	39	11 (28)	1,63 (0,49; 5,68)
	250 µg INFβ-1b		36	7 (19)	
	GA	2 lata	39	7 (21)	1,09 (0,28; 4,43)
	250 µg INFβ-1b		36	6 (21)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie obliczonych ilorazów szans nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy octanem glatirameru, a interferonem beta-1b w odsetku pacjentów, u których nie wykazano nowych oraz aktywnych zmian demielinizacyjnych zarówno dla rocznego, jak i 2-letniego okresu obserwacji i leczenia.

7.6.7. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*

Jedynie w eksperymencie *BECOME* autorzy przedstawili ocenę *compliance* (stopnia dyscypliny terapeutycznej) w ramach protokołu MRI. 29 pacjentów w grupie 250 µg INFβ-1b (80%) oraz 35 pacjentów w grupie GA (90%) było poddanych terapii przez cały okres 2 lat trwania badania. *Compliance* w odniesieniu do przeprowadzanych zgodnie z wymogami miesięcznych skanów wyniosło 94% pts w grupie 250 µg INFβ-1b oraz 82% pts w grupie GA, którzy ukończyli miesięczne skany w czasie trwania leczenia przez co najmniej 9 miesięcy w pierwszym roku eksperymentu. Natomiast u około 80% pts w obu ramionach terapeutycznych wykonano ≥13 miesięcznych skanów przez okres 2 lat trwania próby (mediana liczby skanów/pacjenta wynosiła 14 w obu analizowanych grupach).

W badaniu *BEYOND* autorzy jedynie wspominają, że *adherence* względem stosowanego leczenia było najwyższe w grupie stosującej interferon beta-1b w dawce 250 µg, choć różnice pomiędzy grupami nie wykazywały istotności statystycznej.

7.7. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b na podstawie badań *BEYOND* oraz *BECOME* obejmowała: utratę pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych.

7.7.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

W badaniu *BEYOND* dane dla punktu końcowego – utrata pacjentów z badania ogółem obejmują pacjentów którzy: zmienili stosowaną terapię (500 µg INFβ-1b n = 12 pts; 250 µg INFβ-1b n = 10 pts; GA n = 5 pts); zrezygnowali z badania (500 µg INFβ-1b n = 53 pts; 250 µg INFβ-1b n = 38 pts; GA n = 18 pts); naruszyli protokół badania (500 µg INFβ-1b oraz GA n = 2 pts; 250 µg INFβ-1b n = 3 pts); zrezygnowali z powodu działań niepożądanych (500 µg INFβ-1b n = 20 pts; 250 µg INFβ-1b n = 13 pts; GA n = 8 pts); zmarli (500 µg INFβ-1b n = 3 pts; GA n = 1 pt); pacjentów utraconych z obserwacji (500 µg INFβ-1b n = 20 pts; 250 µg INFβ-1b oraz GA n = 12 pts) oraz pacjentki które zaszły w ciążę w trakcie badania (500 µg INFβ-1b n = 3 pts; 250 µg INFβ-1b oraz GA n = 1 pt).

Autorzy badania *BECOME* przedstawili utratę pacjentów z badania zgodnie z zasadami porozumienia CONSORT. Analiza punktu końcowego – utrata pacjentów z badania ogółem uwzględnia: pacjentów utraconych z okresu obserwacji (INFβ-1b n=7 pts vs GA n=4 pts) oraz osoby, które zrezygnowały z kontynuacji leczenia (głównie z powodu jego niepowodzenia: 250 µg INFβ - 1b n = 3 pts vs GA n = 4 pts oraz z powodu nawracającej martwicy skóry INFβ-1b n = 1 pt).

Tabela 24.
Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem; 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b vs GA (*BEYOND*, *BECOME*)

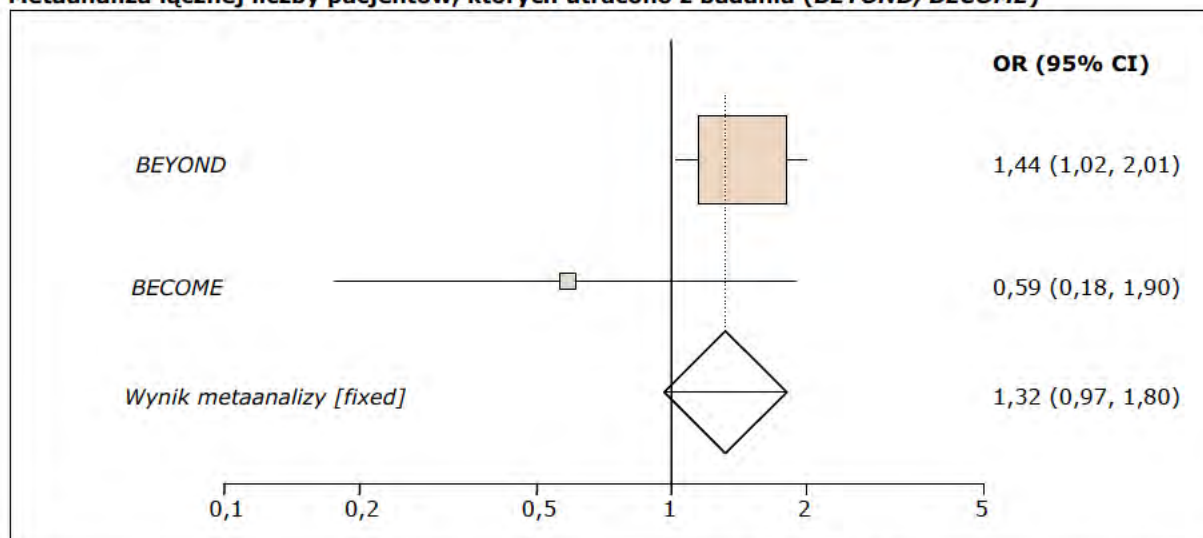
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>BEYOND</i> (IIA)	GA	2 lata	448	71 (16)	0,86 (0,63; 1,18)
	500 µg INFβ-1b		899	161 (18)	
	GA	2 lata	448	71 (16)	1,32 (0,97, 1,80)
	250 µg INFβ-1b		897	104 (12)	
<i>BECOME</i> (IIA)	GA	2 lata	39	8 (21)	
	250 µg INFβ-1b		36	11 (31)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjenta z badania ogółem podczas 2-letniego okresu obserwacji dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1b w dawce 500 µg wynosi 0,86 (95% CI: 0,63; 1,18). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Poniżej zaprezentowano wyniki metaanalizy łącznej liczby pacjentów utraconych z badania w okresie 2 lat z obu analizowanych prób dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1b podawanym w dawce 250 µg.

Wykres 3.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, których utracono z badania (*BEYOND, BECOME*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wynosi 1,32 (95% CI: 0,97; 1,80). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,09$). Wyniki testów na heterogeniczność są następujące: Breslow-Day = 2,595291 (df = 1), $p = 0,1072$; Cochran Q = 2,540047 (df = 1), $p = 0,111$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

7.7.2. Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania *BEYOND* dotyczące rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.

Tabela 25.
Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b vs GA (*BEYOND*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
BEYOND (IIA)	GA	2 lata	448	8 (2)	0,80 (0,30; 1,91)
	500 µg INFβ-1b		899	20 (2)	
	GA	2 lata	448	8 (2)	1,24 (0,44; 3,25)
	250 µg INFβ-1b		897	13 (1)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymane ilorazy szans rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących octan glatirameru, a pacjentami leczonymi interferonem beta-1b, zarówno w dawce 500 µg jak i 250 µg, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie 2 lat trwania eksperymentu.

7.7.3. Działania niepożądane

W badaniu *BEYOND* analizowano działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 10% pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych.

W badaniu *BECOME* nie podano danych dotyczących działań niepożądanych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące występowania działań niepożądanych podczas 2-letniego okresu obserwacji dla porównania GA vs 500 µg INFβ-1b.

Tabela 26.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 2 letniego okresu terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs 500 µg INFβ-1b (*BEYOND*)

Działanie niepożądane	GA (N=445)		500 µg INFβ-1b (N=887)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Ciężkie działania niepożądane	57	13%	138	16%	0,80 (0,56; 1,12)	-
Choroby grypopodobne	25	6%	401	45%	0,07 (0,05; 0,11)	3 (3;3)
Gorączka	20	5%	111	13%	0,33 (0,19; 0,54)	13 (10;21)
Każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia	259	58%	485	55%	1,15 (0,91; 1,46)	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	107	24%	215	24%	0,99 (0,75; 1,30)	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	79	18%	183	21%	0,83 (0,61;1,12)	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia	74	17%	91	10%	1,74 (1,23; 2,46)	16 (10; 40)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	34	8%	16	2%	4,50 (2,38; 8,83)	18 (12; 29)
Stwardnienie w miejscu podania	20	5%	14	2%	2,93 (1,39; 6,34)	35 (19; 95)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	16	4%	7	1%	4,69 (1,81; 13,56)	36 (20; 81)
Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia	13	3%	10	1%	2,64 (1,06; 6,78)	56 (26; 343)
Bóle głowy	122	27%	293	33%	0,77 (0,59; 0,99)	18 (10; 288)
Zmęczenie	95	21%	210	24%	0,88 (0,66; 1,16)	-
Zapalenie części nosowej gardła	107	24%	175	20%	1,29 (0,97;1,71)	-
Depresja	64	14%	153	17%	0,81 (0,58; 1,12)	-
Podwyższona aktywność ALT	16	4%	142	16%	0,20 (0,11; 0,33)	9 (7; 11)
Podwyższona aktywność AspAT	11	3%	112	13%	0,18 (0,08; 0,33)	10 (8; 14)
Bóle stawów	49	11%	110	12%	0,87 (0,60; 1,26)	-
Grypa	46	10%	110	12%	0,81 (0,55; 1,19)	-
Ból pleców	51	11%	108	12%	0,93 (0,64; 1,35)	-
Parestezje	69	16%	104	12%	1,38 (0,98; 1,94)	-
Zakażenia dróg moczowych	47	11%	104	12%	0,89 (0,60; 1,30)	-

Działanie niepożądane	GA (N=445)		500 µg IFNβ-1b (N=887)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Bezsennaść	29	7%	100	11%	0,55 (0,34; 0,85)	22 (13; 68)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	48	11%	100	11%	0,95 (0,65; 1,39)	-
Ból kończyn	57	13%	99	11%	1,17 (0,81; 1,68)	-
Podwyższone aktywność GGT	4	1%	92	10%	0,08 (0,02; 0,21)	11 (9; 14)
Niedoczulica	45	10%	81	9%	1,12 (0,74; 1,67)	-
Nudności	49	11%	70	8%	1,44 (0,96; 2,15)	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla takich punktów końcowych jak: choroby grypopodobne, gorączka, bóle głowy, bezsenność, podwyższona aktywność ALT, AspAT oraz GGT wyniki były istotne statystycznie na korzyść octanu glatirameru. Analiza takich punktów końcowych jak: ból, świąd, stwardnienie, obrzęk oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, wykazała istotnie wyższą częstotliwość występowania w grupie octanu glatirameru w porównaniu do grupy interferonu beta-1b podawanego w dawce 500 µg. Należy jednak podkreślić, że łączna analiza każdej reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie wykazała istotnych różnic między porównywanymi grupami (OR: 1,15 (95% CI: 0,91; 1,46)).

Szczegółowe dane dotyczące działań niepożądanych występujących podczas 2-letniego okresu obserwacji dla porównania GA vs 250 µg IFNβ-1b przedstawiono poniżej.

Tabela 27.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 2 letniego okresu terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs 250 µg IFNβ-1b (BEYOND)

Działanie niepożądane	GA (N=445)		250 µg IFNβ-1b (N=888)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Ciężkie działania niepożądane	57	13%	100	11%	1,16 (0,80; 1,66)	-
Choroby grypopodobne	25	6%	359	40%	0,09 (0,05; 0,13)	3 (3; 4)
Gorączka	20	5%	80	9%	0,48 (0,27; 0,80)	23 (14; 61)
Każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia	259	58%	427	48%	1,50 (1,19; 1,91)	10 (7; 23)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	107	24%	194	22%	1,13 (0,86; 1,49)	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	79	18%	162	18%	0,97 (0,71; 1,31)	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia	74	17%	74	8%	2,19 (1,53; 3,14)	13 (9; 22)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	34	8%	11	1%	6,60 (3,22; 14,56)	16 (11; 25)
Stwardnienie w miejscu podania	20	5%	7	1%	5,92 (2,38; 16,69)	27 (17; 51)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	16	4%	10	1%	3,27 (1,38; 8,14)	41 (22; 119)
Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia	13	3%	11	1%	2,40 (0,98; 5,96)	-
Bóle głowy	122	27%	280	32%	0,82 (0,63; 1,06)	-

Działanie niepożądane	GA (N=445)		250 µg IFNβ-1b (N=888)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Zmęczenie	95	21%	193	22%	0,98 (0,73; 1,30)	-
Zapalenie części nosowej gardła	107	24%	162	18%	1,42 (1,06;1,89)	18 (10; 83)
Depresja	64	14%	151	17%	0,82 (0,59; 1,14)	-
Podwyższona aktywność ALT	16	4%	99	11%	0,30 (0,16; 0,52)	14 (10; 22)
Podwyższona aktywność AspAT	11	3%	76	9%	0,27 (0,13; 0,52)	17 (12; 28)
Bóle stawów	49	11%	121	14%	0,78 (0,54; 1,13)	-
Grypa	46	10%	96	11%	0,95 (0,64; 1,40)	-
Ból pleców	51	11%	103	12%	0,99 (0,68; 1,43)	-
Parestezje	69	16%	122	14%	1,15 (0,82; 1,60)	-
Zakażenia dróg moczowych	47	11%	91	10%	1,03 (0,70; 1,52)	-
Bezsenna	29	7%	102	12%	0,54 (0,34; 0,83)	21 (13; 60)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	48	11%	79	9%	1,24 (0,83; 1,83)	-
Ból kończyn	57	13%	95	11%	1,23 (0,85; 1,76)	-
Podwyższona aktywność GGT	4	1%	57	6%	0,13 (0,03; 0,36)	19 (14; 28)
Niedoczulica	45	10%	78	9%	1,17 (0,78; 1,74)	-
Nudności	49	11%	83	9%	1,20 (0,81; 1,77)	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia: chorób grypopodobnych, gorączki, bezsenności, podwyższonej aktywności ALT, AspAT oraz GGT w grupie interferonu beta-1b podawanego w dawce 250 µg w porównaniu z ocenianą interwencją (GA). Z drugiej strony, prawdopodobieństwo wystąpienia: jakiegokolwiek reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólu, świądu, stwardnienia oraz obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, jak i zapalenia części nosowej gardła było istotnie wyższe w grupie poddanej terapii octanem glatirameru.

8. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OCTANU GLATIRAMERU Z INTERFERONEM BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia: wieloośrodkowe badanie *REGARD (the REbif vs Gltiramer Acetate In Relapsing MS Disease)* oraz jednoośrodkowa próba *Calabrese 2012*. Eksperyment IV fazy *REGARD* bezpośrednio porównuje efektywność octanu glatirameru (GA) z interferonem beta-1a (INFβ-1a) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Natomiast pilotowa próba *Calabrese 2012* stanowi prospektywne badanie IV fazy, w którym porównywano skuteczność GA z interferonem beta-1a podawanym podskórnie (s.c.INFβ-1a) oraz z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo (i.m.INFβ-1a) u pacjentów z RRMS.

Tabela 28.
Charakterystyka badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej GA z INFβ-1a (*REGARD, Calabrese 2012*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
REGARD (IIA)	Mikol 2008 [7]	81	+	pojedyncze*	zachowana**	3
Calabrese 2012 (IIA)	Calabrese 2012 [8]	1	+	pojedyncze^	niezachowana	3

*Zaślepienie dotyczyło jedynie neurologa oceniającego progresję w skali EDSS;

^Zaślepienie dotyczyło jedynie dwóch doświadczonych badaczy, którzy na drodze konsensusu oceniali skany;

**zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI oraz działań niepożądanych

8.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy leczonej octanem glatirameru lub do grup otrzymujących interferon beta-1a.

Do obu randomizowanych (podtyp II A) badań (*REGARD, Calabrese 2012*) włączono pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci rzutowo-remisyjnej (zdiagnozowanych za pomocą kryteriów McDonald), nie leczonych przed badaniem (łącznie: 764 pts w badaniu *REGARD* oraz 165 pts w badaniu *Calabrese 2012*).

W próbie *REGARD* pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych stosujących: 1) GA podawany podskórnie raz dziennie w dawce 20 mg (378 pts); 2) interferon beta-1a podawany podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu (386 pts), przez okres 96 tygodni (2 lata). W grupie interferonu pierwsze 4 tygodnie badania były okresem ustalania dawki.

W badaniu pilotowym *Calabrese 2012* pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup terapeutycznych stosujących: 1) GA podawany podskórnie raz dziennie w dawce 20 mg (55 pts); 2) interferon beta-1a podawany podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu (s.c.INFβ-1a, n=55 pts); 3) interferon beta-1a podawany domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu (i.m.INFβ-1a, n=55 pts), przez okres 2 lat. Jednak autorzy badania przedstawili wyniki oraz charakterystykę wyjściową dla 141 pts, którzy ukończyli 2-letni okres obserwacji (GA: 48 pts vs s.c.INFβ-1a: 46 pts vs i.m.INFβ-1a: 47 pts). Autorzy podają jedynie łączną liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji (badania) równą 24 pts (14,5%). W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące analizowanych interwencji i komparatorów (nie brano pod uwagę grupy referencyjnej złożonej z 50 pts, którzy nie byli poddani żadnej terapii).

W obu próbach klinicznych zastosowano randomizację wygenerowaną komputerowo, a w badaniu *REGARD* dodatkowo ze stratyfikacją wg ośrodka badawczego.

Pomimo, iż oba badania są próbami klinicznymi z losowym przydziałem pacjentów do grup, informacje dotyczące utajenia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Między analizowanymi badaniami występuje duża różnica dotycząca wielkości próby włączonej do eksperymentu (po prawie 400 pacjentów w obu ramionach badania *REGARD* w porównaniu do próby *Calabrese 2012*, gdzie w każdej z grup znalazło się po około 50 pacjentów). W celu wykazania różnic pomiędzy grupami w czasie do wystąpienia pierwszego rzutu z 80% mocą testu dwustronnego log-rank konieczne było włączenie co najmniej 736 pacjentów w badaniu *REGARD*. Dodatkowo autorzy tego badania podają, że skany MRI oceniono u 60% pts by z 85% mocą testu wykryć 40% różnice w średniej liczbie aktywnych zmian T2/pt/skan w analizowanym okresie 2 lat. Natomiast autorzy *Calabrese 2012* wspominają jedynie, iż na podstawie obliczeń z mocą testu 37 pts w każdym ramieniu było niezbędnych w celu wykrycia znaczących różnic w powstaniu nowych zmian zapalnych w korze (CL) pomiędzy trzema grupami terapeutycznymi w okresie ponad 2 lat.

Między badaniami nie odnotowano różnic dotyczących okresu obserwacji, który wynosił 2 lata. Jednak ze względu na różne definicje punktów końcowych oraz odmienny sposób przedstawienia wyników w obydwu próbach klinicznych, niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników odnośnie ocenianych punktów końcowych.

W procesie oceny wiarygodności badaniom przyporządkowywano odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania *REGARD* oraz *Calabrese 2012* włączone do analizy otrzymały po 3 punkty w skali Jadad. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że oceny progresji w skali EDSS w badaniu *REGARD* dokonywał neurolog, który nie posiadał informacji na temat rodzaju zastosowanego leczenia u danego pacjenta.

Natomiast w pilotowym badaniu *Calabrese 2012* oceny skanów MRI dokonywało na drodze konsensusu dwóch doświadczonych badaczy, którzy byli zaślepieni względem pacjentów oraz zastosowanego u nich leczenia. Brak zaślepienia pacjenta nie miał zatem wpływu na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia.

W przypadku próby klinicznej *Calabrese 2012* oraz oceny zmian w obrazie MRI i działań niepożądanych w badaniu *REGARD* analiza ITT nie została zachowana. Analiza bezpieczeństwa w niniejszym rozdziale opiera się jedynie na wynikach badania *REGARD* z uwagi na brak danych odnośnie bezpieczeństwa w badaniu *Calabrese 2012*.

Podsumowując, pomimo występowania pewnych różnic w zakresie metodologii nie odnotowano znaczącej heterogeniczności utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

8.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych *REGARD* oraz *Calabrese 2012* przedstawione zostały poniżej w tabeli.

Tabela 29.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (REGARD, Calabrese 2012)

Badanie	REGARD (IIA)	Calabrese 2012 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 60 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a; • Od 0 do 5,5 punktów w skali EDSS; • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w czasie ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzut choroby; • Pacjenci klinicznie stabilni lub u których wystąpiła poprawa neurologiczna w okresie 4 tygodni przed randomizacją; • Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku od 18 do 55 rż.; • Pacjenci ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a; • Liczba punktów w skali EDSS ≤ 5; • Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące; • Pacjenci z postępującą postacią MS; • Pacjenci leczeni steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania; • Leczenie interferonem, glatiramerem lub kładrybiną; • Stosowana radioterapia lub transfuzja w ostatnich 3 msc. przed badaniem; • Stosowanie dożylnych przeciwciał w ostatnich 6 msc. przed badaniem; • Terapia przeciwcytokinowa lub cytokinami w okresie 12 msc. przed badaniem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uprzednio poddani terapii immunosupresyjnej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań REGARD oraz Calabrese 2012.

Tabela 30.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (REGARD, Calabrese 2012)

Parametr	REGARD (IIA)		Calabrese 2012 (IIA) [^]		
	GA	s.c.INFβ-1a	GA	s.c.INFβ-1a	i.m.INFβ-1a
Liczba pacjentów, N	378	386	48	46	47
Średni wiek w latach (SD)	36,8 (9,5)	36,7 (9,8)	38,9 (10,2)	35,9 (9,1)	34,8 (9,6)
Liczba mężczyzn, n (%)	106 (28)	119 (31)	13 (27,1)#	14 (30,4)#	15 (31,9)#
Rasa, n (%)	Biała	355 (94)	360 (93)	bd	bd
	Czarna	16 (4)	16 (4)	bd	bd
	Azjatycka	1 (<1)	2 (<1)	bd	bd

Parametr		REGARD (IIA)		Calabrese 2012 (IIA) [^]		
		GA	s.c.INFβ-1a	GA	s.c.INFβ-1a	i.m.INFβ-1a
	Inna	6 (2)	8 (2)	bd	bd	bd
Średnia liczba punktów w skali EDSS (SD) [zakres]		2,33 (1,31)	2,35 (1,28)	2,1 (1,1) [1,0-5,0]	1,9 (1,0) [1,0-5,0]	1,9 (0,8) [1,0-5,0]
EDSS, n (%):	0	28 (7)	33 (9)	0	0	0
	1,0-1,5	104 (28)	96 (25)	bd	bd	bd
	2,0-2,5	119 (32)	121 (31)	bd	bd	bd
	3,0-3,5	62 (16)	72 (19)	bd	bd	bd
	4,0-4,5	48 (13)	50 (13)	bd	bd	bd
	≥5,0	17 (5)	14 (4)	bd	bd	bd
Pacjenci z ogniskami demielinizacji ulegającymi wzmocnieniu gadolinowemu		156 (41)	150 (39)	bd	bd	bd
Liczba ognisk demielinizacji ulegających wzmocnieniu gadolinowemu		1, 65 (4,70)*	1,47 (4,95)*	bd	bd	bd
Objętość ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu w mm³ (SD)		241,99 (910,79)*	254,81 (839,46)*	bd	bd	bd
Objętość zmian w obrazie T2 w mm³ (SD)		7560,38 (11409,96)**	7915,61 (10956,72)**	8900 (10100) ^{^^}	9200 (9000) ^{^^}	8100 (7200) ^{^^}
Objętość zmian w obrazie T1 w mm³ (SD)		1425,65 (3362,05)*	1353,72 (2826,19)*	bd	bd	bd
Znormalizowana objętość mózgu w cm³ (SD)		1480,41 (73,63)***	1481,71 (68,77)***	bd	bd	bd
Średni czas od pierwszego rzutu w latach (SD)		6,55 (7,10)	5,93 (6,25)	bd	bd	bd
Średni czas od ostatniego rzutu w msc. (SD)		4,94 (2,99)	5,08 (3,02)	bd	bd	bd
Rzuty w ostatnich 2 latach, n (%):	1	110 (29)	153 (40)	bd	bd	bd
	2	178 (47)	143 (37)	bd	bd	bd
	3	69 (18)	68 (18)	bd	bd	bd
	≥4	21 (6)	22 (6)	bd	bd	bd
Pacjenci leczeni steroidowo przez ostatnie 6 msc.		180 (48)	154 (40)	bd	bd	bd
Czas trwania choroby w latach (SD) [zakres]		bd	bd	5,5 (6,1) [0-9]	5,7 (4,9) [0-9]	5,3 (5,1) [0-8]
Średni ARR (SD) [zakres]		1,01 ^{^^^}	0,97 ^{^^^}	1,3 (0,7) [0-3]	1,2 (0,6) [0-3]	1,2 (0,7) [0-4]
Średnia liczba CLs (SD)		bd	bd	3,5 (3,6)	3,4 (4,0)	3,5 (3,2)
Średnia procentowa frakcja istoty szarej (SD)		bd	bd	37,4 (2,8)	37,2 (2,9)	37,1 (3,0)

[^] Autorzy badania przedstawili charakterystykę wyjściową pacjentów, którzy ukończyli 2 letnie badanie;

^{^^} Objętość zmian w obrazie T2 dotyczy istoty białej (WM);

^{^^^} ARR podane na czas 24 miesiące przed badaniem;

Obliczono na podstawie dostępnych danych;

* INFβ-1a: N = 377; GA: N = 370;

** INFβ-1a: N = 375; GA: N = 369;

*** INFβ-1a N=358; GA: N=357;

ARR – roczny wskaźnik rzutów; CLS – korowe zmiany zapalne; bd – brak danych;

Nie wykazano istotnych różnic pod względem cech demograficznych pacjentów zarówno pomiędzy grupami glatirameru i interferonu beta-1a w obu analizowanych badaniach, jak i pomiędzy próbami. Wystąpiły jednak pewne różnice pod względem cech klinicznych w eksperymencie *REGARD*. Tylko jeden rzut choroby w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem do badania, wystąpił odpowiednio u 40% (n = 153) pacjentów w grupie interferon beta-1a i 29% (n = 110) w grupie octanu glatirameru. Różnica ta była istotna statystycznie (p = 0,002). Odsetek pacjentów leczonych steroidami przez ostatnie 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania również różnił się między grupami (40% vs 48%, p = 0,023). Z kolei średnia liczba punktów w skali niepełnosprawności EDSS, na początku badania *REGARD*, w obu grupach była taka sama i wynosiła 2,3, natomiast przy rozpoczęciu próby *Calabrese 2012* była nieznacznie niższa w grupach interferonu beta-1a (1,9) w porównaniu z grupą GA (2,1).

Nieznaczne różnice pomiędzy badaniami na wyjściu odnotowano w: średniej liczbie punktów w skali EDSS z nieco większymi wartościami w badaniu *REGARD*. Warto również zaznaczyć, iż charakterystyka wyjściowa podana w badaniu *Calabrese 2012* była mniej szczegółowa.

8.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *REGARD* i *Calabrese 2012*.

Tabela 31.
Charakterystyka interwencji (*REGARD*, *Calabrese 2012*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
REGARD (<i>IIA</i>)	GA	Octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie	96 tygodni (2 lata)
	s.c.INFβ-1a	INFβ-1a w dawce 44 µg podawany podskórnie trzy razy w tygodniu	
Calabrese 2012 (<i>IIA</i>)	GA	Octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie codziennie	2 lata
	s.c.INFβ-1a	INFβ-1a w dawce 44 µg podawany podskórnie trzy razy w tygodniu	
	i.m.INFβ-1a	INFβ-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo raz w tygodniu	

Pacjenci przydzieleni odpowiednio do grup: octanu glatirameru oraz interferonu beta-1a (podawanego podskórnie, domięśniowo) kontynuowali przewidziane dla nich leczenie przez okres 2 lat. W badaniu *REGARD* w grupie interferonu beta-1a zastosowano 4 tygodniowy okres dostosowywania dawki, a ocena efektywności leczenia była wykonywana w 4, 12 i 24 tygodniu trwania badania, a następnie co 24 tygodnie. Natomiast w próbie *Calabrese 2012* badacze dokonywali oceny skuteczności po 12 i 24 miesiącach trwania badania.

8.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując badania *REGARD* i *Calabrese 2012* nie wykazano istotnych różnic pod względem cech demograficznych pacjentów. Do obu prób włączono jedynie chorych z rzutowo-remisyjną formą stwardnienia rozsianego, której rozpoznanie opierało się na kryteriach diagnostycznych McDonald'a. Nieznaczne różnice pomiędzy badaniami na wyjściu odnotowano w: średniej liczbie punktów w skali EDSS z nieco większymi wartościami w badaniu *REGARD*.

W badaniach *REGARD* i *Calabrese 2012* zastosowano ten sam schemat dawkowania: interferonu beta-1a stosowanego podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu oraz octanu glatirameru podskórnie w dawce 20 mg podawanego codziennie. Dodatkowo w badaniu *Calabrese 2012* pacjentów przydzielono do grupy stosującej domięśniowo interferon beta-1a w dawce 30 µg raz w tygodniu. W przypadku obu badań okres leczenia i obserwacji wynosił 2 lata.

Z uwagi na różne definicje punktów końcowych oraz odmienny sposób przedstawienia wyników (niekompletne dane) dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1a podawanym podskórnie nie przeprowadzono metaanalizy wyników pochodzących z obu eksperymentów.

8.6. Skuteczność

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach *REGARD* oraz *Calabrese 2012*.

Tabela 32.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*REGARD, Calabrese 2012*)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności w skali EDSS	<i>REGARD</i>	Progresja w skali EDSS mierzona jako 1-punktowa zmiana, utrzymująca się przez 6 ms. Jeśli liczba punktów w skali EDSS na początku badania wynosiła 0 - zmiana o 1,5 pkt lub więcej była wymagana, jeśli liczba pkt. wynosiła 0,5 -4,5 na wyjściu zmiana o co najmniej 1,0 pkt. była konieczna; jeśli na wejściu co najmniej 5 pkt- konieczna zamiana o co najmniej 0,5 pkt.	OR (95% CI)
	<i>Calabrese 2012</i>	Autorzy przedstawiają jedynie zmianę punktów w skali EDSS względem <i>baseline</i>	Średnia zmiana, SD, zakres
Roczny wskaźnik rzutów	<i>REGARD</i>	Roczny wskaźnik rzutów szacowano dla każdej grupy leczonej jako łączną liczbę rzutów u wszystkich pacjentów, podzieloną przez całkowity czas w badaniu wszystkich pacjentów.	Średnia liczba/rok, p
	<i>Calabrese 2012</i>	bd	Średnia liczba/rok, SD, zakres

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Wskaźnik rzutu (prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu)	REGARD	Wskaźnik rzutu obejmował zarówno rzuty kwalifikujące się jak i niekwalifikujące się. Kwalifikującym się rzutem zdefiniowano jako nowe lub pogarszające się objawy neurologiczne (poza gorączką), trwające w ocenie badacza przez co najmniej 48h z towarzyszącą zmianą w punktach funkcjonalnej skali Kurtzkiego (KFS). Niekwalifikującym się rzutom nie towarzyszyła zmiana w punktach KFS.	HR (95% CI), p; liczba dni; n (%); OR (95% CI)
Zmiany w obrazie MRI	Zmniejszenie objętości zmian, średnia liczba zmian, brak zmian (aktywnych w T2, wzmocnionych gadolinem, CAL)	Liczba aktywnych zmian w obrazie T2 zdefiniowana jako liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2/pacjenta/skan w okresie 96 tyg. Liczba zmian CAL – suma wzmocnionych gadolinem zmian oraz nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2.	Średnia, różnica średnich (95% CI), p; średnia; n (%), OR (95% CI)
	Nowe zmiany (CL, T2 WM, wzmocnionych gadolinem), średni spadek GMF	Liczba nowych zmian CL (<i>cortical inflammatory lesion</i>) – zmiany zapalne w korze oraz pacjenci z ≥ 1 nową CL, ocenione w 12 i 24 msc.; liczba nowych zmian istoty białej w obrazie T2 (T2 WM), suma liczb nowych zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie T1 i nowych zmian, spadek GMF (frakcja istoty szarej) w procentach ocenione w 24 msc;	Średnia, SD, zakres; n (%), OR (95% CI);
Compliance	REGARD	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej była obliczona na podstawie dawki leków i zsumowana względem grupy terapeutycznej dla populacji <i>safety</i> (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 iniekcję i mieli dane z zakresu bezpieczeństwa w okresie obserwacji)	Średnia procentowa, SD

8.6.1. Progresa niepełnosprawności w skali EDSS

W protokole badania REGARD zmianę stopnia niepełnosprawności definiowano poprzez wzrost liczby punktów w skali EDSS, który utrzymywał się przez 3 miesiące. Ponieważ dane dotyczące progresji były zbierane w odstępach 6-miesięcznych, zmieniono predefiniowany okres potwierdzenia progresji na 6 miesięcy.

Tabela 33.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFB-1a (REGARD)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
REGARD (IIA)	GA	2 lata	378	33 (8,7)	0,72 (0,44; 1,19)
	s.c.INFB-1a		386	45 (11,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów z progresją mierzoną w skali EDSS był niski (w odniesieniu do wyników badań BECOME, BEYOND) i podobny w obu porównywanych grupach ($p = 0,117$). Obliczony iloraz

szans wystąpienia progresji mierzonej w skali EDSS wynosi 0,72 (95% CI: 0,44; 1,19) i nie wykazuje istotności statystycznej.

W próbie klinicznej *Calabrese 2012* zaprezentowano jedynie dane odnośnie średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wraz z odchyleniem standardowym oraz zakresem zmian dla trzech analizowanych grup terapeutycznych w okresie obserwacji równym 2 lata.

Szczegółowe dane odnośnie zmian liczby punktów w skali EDSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS w okresie 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (*Calabrese 2012*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS (SD) [zakres]	WMD (95% CI)*
Calabrese 2012 (IIA)	GA	2 lata	48	0,3 (0,5) [0-2,0]	0,1 (-0,10; 0,30)
	s.c.INFβ-1a		46	0,2 (0,5) [0-2,5]	
	GA	2 lata	48	0,3 (0,5) [0-2,0]	0,1 (-0,08; 0,28)
	i.m.INFβ-1a		47	0,2 (0,4) [0-2,0]	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
WMD – *weighted mean difference*

Obliczona na podstawie powyższych danych ważona różnica średnich zmian (WMD) wynosi 0,1 (95% CI: -0,10; 0,30) dla porównania GA vs interferon beta-1a podawany podskórnie oraz 0,1 (95% CI: -0,08; 0,28) dla porównania analizowanej interwencji vs interferon beta-1a podawany domięśniowo dla 2-letniego okresu obserwacji. Oba wyniki nie są istotne statystycznie.

8.6.2. Roczny wskaźnik rzutów

Wyniki z badań *REGARD* i *Calabrese 2012* dla rocznego wskaźnika rzutu w 2-letnim okresie leczenia zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w 2-letnim okresie leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (REGARD, Calabrese 2012)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia liczba rzutów/rok	p	SD (zakres)	WMD (95% CI)*
REGARD (IIA)	GA	2 lata	378	0,29	0,828 [^]	bd	-
	s.c.INFβ-1a		386	0,30		bd	
Calabrese 2012 (IIA)	GA	2 lata	48	0,5	bd	0,4 (0-3)	0,1 (-0,11; 0,31)
	s.c.INFβ-1a		46	0,4		0,6 (0-3)	
	GA	2 lata	48	0,5	bd	0,4 (0-3)	0 (-0,21; 0,21)
	i.m.INFβ-1a		47	0,5		0,6 (0-3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]dotyczy porównania s.c.INFβ-1a vs GA

bd-brak danych

Na podstawie powyższych danych dotyczących rocznego wskaźnika rzutów (ARR) w żadnym z badań nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy zastosowanymi ramionami terapeutycznymi (GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a).

8.6.3. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Jedynie w eksperymencie *REGARD* oceniano czas do wystąpienia pierwszego rzutu, który przedstawiono dla 2-letniego okresu obserwacji.

Poniżej w tabeli przedstawiono hazard względny wystąpienia pierwszego rzutu choroby.

Tabela 36.
Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego rzutu; s.c.INFβ-1a vs GA (REGARD)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	HR (95% CI)	p
REGARD (IIA)	s.c.INFβ-1a	2 lata	386	0,94 (0,74; 1,21)	0,64
	GA		378		

W badaniu *REGARD* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami w prawdopodobieństwie wystąpienia rzutu.

Ocenianym w badaniu *REGARD* punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego rzutu. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	Liczba dni
REGARD (IIA)	GA	2 lata	432*
	s.c.INFβ-1a		495*

* 30百分yl (70% pts ma dłuższy od podanego czas do wystąpienia pierwszego rzutu)

Porównując powyższe wyniki z wynikami dla porównania GA vs INFβ-1b (*BEYOND*, *BECOME*) można zauważyć, iż dłuższe czasy do wystąpienia pierwszego rzutu obserwuje się w badaniu *REGARD* (ponad 400 dni) niż w badaniach *BEYOND* (od ok. 270 do ok. 350 dni) oraz *BECOME* (ok. 120 dni).

8.6.4. Nie wystąpienie rzutu

Jedynie w badaniu *REGARD* analizowano odsetek pacjentów, u których w ciągu 2 lat trwania badania nie wystąpił rzut choroby.

Tabela 38.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby w ciągu 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a (*REGARD*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
REGARD (IIA)	GA	2 lata	378	234 (62)	1,0 (0,74; 1,35)
	s.c.INFβ-1a		386	239 (62)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w szansie nie wystąpienia rzutu choroby w ciągu 2 lat leczenia. Obliczony iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 1,0 (95% CI: 0,74; 1,35).

8.6.5. Zmiany w obrazie MRI

8.6.5.1. Zmniejszenie objętości zmian w obrazie MRI

Analizowanymi punktami końcowymi w badaniu *REGARD* były: zmniejszenie objętości zmian aktywnych w obrazie T2 oraz zmian ulegających wzmocnieniu kontrastem (gadolin).

Aktywne zmiany w obrazie T2 definiowano jako zmiany nowe lub ulegające powiększeniu. W przypadku, gdy zmiany te jednocześnie ulegały wzmocnieniu gadolinowemu nie były brane pod uwagę (osobna analiza).

Tabela 39.
Zmniejszenie objętości zmian w obrazie MRI; s.c.INFβ-1a vs GA (*REGARD*)

Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana [mm ³]	Różnica średnich zmian [mm ³]	p
Aktywne zmiany w obrazie T2	s.c.INFβ-1a	2 lata	230	-2416,9	-833,4 (-1977,8 310,9)	0,26
	GA		230	-1583,5		
Zmiany ulegające wzmocnieniu gadolinem	s.c.INFβ-1a	2 lata	230	-164,3	-1,7 (-22,3; 19,0)	0,42
	GA		230	-162,6		

Na podstawie powyższej tabeli nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średnich zmianach objętości ognisk demielinizacji w obrazie MRI pomiędzy grupą stosującą octan glatirameru, a pacjentami leczonymi interferonem beta-1a (podawanym podskórnym) w analizowanym okresie obserwacji.

8.6.5.2. Średnia liczba zmian w obrazie MRI

W badaniu *REGARD* analizowano średnią liczbę zmian na pacjenta na skan w odniesieniu do: zmian aktywnych w obrazie T2, zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem oraz całkowitej liczby zmian aktywnych (CAL). CAL definiowano jako sumę zmian wzmacniających się gadolinem oraz nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2.

W drugiej analizowanej próbie (*Calabrese 2012*) autorzy oceniali średnią liczbę nowych CL (zmian zapalnych w korze, ang. *cortical inflammatory lesion*) dla okresu obserwacji równego 12 i 24 miesiące. Ponadto w okresie obserwacji równym 24 miesiące oceniano również: średnią liczbę nowych zmian w istocie białej w obrazie T2 (T2 WM), średnią sumy liczby zmian wzmacnionych gadolinem i liczby nowych zmian, oraz średni spadek procentowy frakcji istoty szarej (GMF).

Wyniki dla wszystkich ww. punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Liczba zmian w obrazie MRI; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (REGARD, Calabrese 2012)

Bada- nie	Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia liczba zmian	p ^{^^}	SD (zakres)	WMD (95% CI)*
REGARD (IIA)	Aktywne zmiany w obrazie T2	GA	2 lata	230	0,82 [^]	0,18	bd	-
		s.c.INFβ-1a		230	0,67 [^]		bd	
	Zmiany ulegające wzmocnieniu gadolinem	GA	2 lata	230	0,41 [^]	0,0002	bd	-
		s.c.INFβ-1a		230	0,24 [^]		bd	
	Zmiany CAL	GA	2 lata	230	1,22 [^]	0,010	bd	-
		s.c.INFβ-1a		230	0,91 [^]		bd	
Calabrese 2012 (IIA)	Nowe CL	GA	1 rok	48	0,8	bd	1,0 (0-3)	0,40 (0,05; 0,75)
		s.c.INFβ-1a		46	0,4		0,7 (0-3)	
		GA	1 rok	48	0,8	bd	1,0 (0-3)	-0,40 (-0,82; 0,02)
		i.m.INFβ-1a		47	1,2		1,1 (0-4)	
		GA	2 lata	48	1,3	bd	1,1 (1-5)	0,60 (0,21; 0,99)
		s.c.INFβ-1a		46	0,7		0,8 (1-4)	

Bada- nie	Rodzaj zmiany	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia liczba zmian	p^^	SD (zakres)	WMD (95% CI)*	
		GA		48	1,3	bd	1,1 (1-5)	-0,30 (-0,74; 0,14)	
		i.m.INFβ-1a		47	1,6		1,1 (1-6)		
	Nowe T2 WM	2 lata	GA		48	1,2	bd	1,0 (0-4)	0 (-0,40; 0,40)
			s.c.INFβ-1a		46	1,2		1,0 (0-4)	
			GA		48	1,2	bd	1,0 (0-4)	
			i.m.INFβ-1a		47	1,3		1,1 (0-5)	
	Nowe zmiany wzmocnione gadolinem + nowe zmiany	2 lata	GA		48	1,1	bd	1,0 (0-2)	0,10 (-0,30; 0,50)
			s.c.INFβ-1a		46	1,0		1,0 (0-3)	
			GA		48	1,1	bd	1,0 (0-2)	
			i.m.INFβ-1a		47	0,9		0,9 (0-3)	

^Średnia liczba zmian podana w przeliczeniu na 1 pacjenta/1 skan;

^^dotyczy porównania (s.c., i.m.) INFβ-1a vs GA

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Pomimo zbieżności w okresach obserwacji w obu badaniach, niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników z uwagi na różne definicje ocenianych punktów końcowych oraz odmienne sposoby ich przedstawiania (niekompletne informacje).

Podsumowując wyniki badania *REGARD* średnie liczby zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem oraz zmian CAL podane w przeliczeniu na pacjenta na skan były istotnie wyższe w grupie leczonej octanem glatirameru w porównaniu do grupy stosującej interferon beta-1a podawany podskórnie ($p=0,0002$ oraz $p=0,01$, odpowiednio). Nie istotne statystycznie różnice otrzymano w ocenie aktywnych zmian w obrazie T2 ($p=0,18$).

W badaniu *Calabrese 2012* obliczone różnice średnich zmian wskazują na istotne statystycznie różnice w wystąpieniu nowych zmian (CL) na korzyść interferonu beta-1a podawanego podskórnie zarówno dla krótszego okresu obserwacji (1 rok): WMD=0,4 (95% CI: 0,05; 0,75), jak i dłuższego okresu obserwacji (2 lata): WMD=0,6 (95% CI: 0,21; 0,99). Obliczona różnica średnich zmian dla porównania GA vs i.m.INFβ-1a w ocenie wystąpienia nowych CL podczas 1 roku obserwacji znajduje się na pograniczu istotności statystycznej (w kierunku na korzyść octanu glatirameru): WMD=-0,4 (95% CI: -0,82; 0,02). W ocenie pozostałych punktów końcowych dotyczących średniej liczby zmian w obrazie MRI nie wykazano różnic lub istotnych statystycznie różnic dla porównań GA vs s.c.INFβ-1a oraz GA vs i.m.INFβ-1a w analizowanych okresach obserwacji.

Dodatkowo w badaniu *Calabrese 2012* autorzy podają wyniki dla procentowego spadku frakcji istoty szarej (GMF, ang. *grey matter fraction*) w 24 miesiącu badania. Nie wykazano różnic w ocenie tego punktu końcowego. Przedstawione średnie z odchyleniem standardowym (SD) procentowego spadku

GMF w analizowanych ramionach terapeutycznych (GA vs s.c.INFβ-1a vs i.m.INFβ-1a) miały taką samą wartość równą odpowiednio: 0,8 (0,5) vs 0,8 (0,4) vs 0,8 (0,6).

8.6.5.3. Pacjenci z ≥1 nową CL

Jedynie w badaniu *Calabrese 2012* przedstawiono ocenę odsetka pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 1 nowa zmiana zapalna w korze (CL) w trzech analizowanych grupach terapeutycznych w dwóch okresach obserwacji: 1 rok i 2 lata.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów z ≥1 nową CL wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (*Calabrese 2012*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
Calabrese 2012 (IIA)	GA	1 rok	48	24 (50)	2,83 (1,10; 7,45)
	s.c.INFβ-1a		46	12 (26)	
	GA	1 rok	48	24 (50)	0,57 (0,23; 1,39)
	i.m.INFβ-1a		47	30 (64)	
	GA	2 lata	48	30 (62)	1,53 (0,62; 3,77)
	s.c.INFβ-1a		46	24 (52)	
	GA	2 lata	48	30 (62)	0,64 (0,24; 1,65)
	i.m.INFβ-1a		47	34 (72)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż najniższe odsetki pacjentów z co najmniej 1 nową zmianą zapalną kory wystąpiły w grupie interferonu beta-1a stosowanego podskórnie, jednak istotne statystycznie zmiany w obliczonym ilorazie szans tego punktu końcowego wystąpiły jedynie dla rocznego okresu obserwacji na korzyść s.c.INFβ-1a (OR=2,83 (95% CI: 1,1; 7,45)). Pozostałe wyniki nie wykazywały istotności statystycznej zarówno dla rocznego jak i 2-letniego okresu obserwacji. Warto dodać, że najwyższe odsetki pacjentów z co najmniej 1 nową CL wystąpiły w grupie stosującej domięśniowo interferon beta-1a. Pomimo, iż nie wykazano znamienności statystycznej w ocenie tego punktu końcowego dla porównania GA vs i.m.INFβ-1a, można zaobserwować, że odsetki pacjentów z ≥1 nową CL są widocznie mniejsze w grupie octanu glatirameru (brak różnic statystycznych może wynikać z małej wielkości próby *Calabrese 2012*).

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów EBM dla analizowanego punktu końcowego w rocznym okresie obserwacji dla porównania GA vs s.c.INFβ-1a.

Tabela 42.

Zestawienie parametrów EBM – co najmniej 1 nowa CL w 1-rocznym okresie obserwacji; GA vs s.c.INFβ-1a (Calabrese 2012)

Parametr	GA vs s.c.INFβ-1a
RR (95% CI)	1,92 (1,12; 3,41)
NNH (95% CI)	5 (3; 24)

Obliczone ryzyko względne jest równe 1,92 (95% CI: 1,12; 3,41). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej glatiramerem jest 1,92 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Parametr NNH ma wartość 5 (95% CI: 3; 24), dlatego też lecząc 5 pacjentów glatiramerem zamiast interferonem beta-1a podawanym podskórnie przez okres 1 roku można spodziewać się wystąpienia co najmniej 1 dodatkowej nowej CL (na korzyść interferonu beta-1a).

8.6.5.4. Brak zmian w obrazie MRI

W badaniu *REGARD* analizowano odsetki pacjentów, u których nie wystąpiły: aktywne zmiany w obrazie T2, zmiany ulegające wzmocnieniu gadolinem oraz zmiany CAL.

Tabela 43.

Liczby i odsetki pacjentów bez aktywnych zmian w obrazie T2, bez zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem oraz bez zmian CAL wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)

Punkt końcowy	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
Brak aktywnych zmian w obrazie T2	GA	2 lata	230	86 (37)	0,88 (0,59; 1,30)
	s.c.INFβ-1a		230	93 (40)	
Brak zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem	GA	2 lata	230	154 (67)	0,48 (0,30; 0,75)
	s.c.INFβ-1a		230	186 (81)	
Brak zmian CAL	GA	2 lata	230	71 (31)	0,73 (0,49; 1,10)
	s.c.INFβ-1a		230	87 (38)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zmiany w obrazie MRI był porównywalny między grupą stosującą octan glatirameru a grupą leczoną interferonem beta-1a, za wyjątkiem zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem (67% vs 81%). Obliczony iloraz szans wyniósł 0,48 (95% CI: 0,30; 0,75) i wykazał istotność na korzyść podskórnie podawanego interferonu beta-1a.

Tabela 44.

Zestawienie parametrów EBM – brak zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)

Parametr	GA vs s.c.INFβ-1a
RB (95% CI)	0,83 (0,74; 0,92)
NNH (95% CI)	8 (5; 17)

Obliczona korzyść względna jest równa 0,83 (95% CI: 0,74; 0,92). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej glatiramerem stanowi 83% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej.

Parametr NNH ma wartość 8 (95% CI: 5; 17), dlatego też lecząc 8 pacjentów glatiramerem zamiast interferonem beta-1a podawanym podskórnie przez okres 2 lat nie uda się uzyskać wystąpienia omawianego punktu końcowego (niewystąpienia zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu). Choć wynik przemawia na korzyść interferonu beta-1a, nie jest istotny klinicznie.

8.6.6. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*

Jedynie w eksperymencie *REGARD* autorzy przedstawili ocenę *compliance* (stopnia dyscypliny terapeutycznej) w czasie 2-letniego okresu leczenia. Średnie procentowe *compliance* wraz z odchyleniem standardowym (SD) dla interferonu beta-1a i octanu glatirameru wynosiły odpowiednio: 85,7% (27,4) vs 92,3% (21,0).

8.7. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a została przeprowadzona jedynie na podstawie badania *REGARD* i obejmowała utratę pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienie działań niepożądanych. W badaniu *Calabrese 2012* autorzy nie uwzględnili danych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanych interwencji.

8.7.1. Utrata pacjentów z badania ogółem

Wyniki dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.IFNβ-1a (*REGARD*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
REGARD (IIA)	GA	2 lata	378	49 (13)	0,74 (0,48; 1,12)
	s.c.IFNβ-1a		386	65 (17)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem w okresie obserwacji równym 2 lata (OR=0,74 (95% CI: 0,48; 1,12)).

8.7.2. Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Wyniki dla punktu końcowego rezygnacja pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.IFNβ-1a (REGARD)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)*
REGARD (IIA)	GA	2 lata	378	19 (5)	0,84 (0,42; 1,64)
	s.c.IFNβ-1a		386	23 (6)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych (OR=0,84 (95% CI: 0,42; 1,64)).

8.7.3. Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane opublikowane w badaniu REGARD.

Tabela 47.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 2 letniego okresu terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.IFNβ-1a (REGARD)

Działania niepożądane	GA (N=375)		s.c.IFNβ-1a (N=381)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Układowe						
Choroby grypopodobne	5	1%	119	31%	0,03 (0,01; 0,07)	4 (3; 4)
Ból głowy	35	9%	74	19%	0,43 (0,27; 0,67)	10 (7; 20)
Zapalenie nosogardzieli	44	12%	34	9%	1,36 (0,82; 2,25)	-
Nudności	28	8%	25	7%	1,15 (0,63; 2,10)	-
Depresja	22	6%	30	8%	0,73 (0,39; 1,34)	-
Ból pleców	26	7%	25	7%	1,06 (0,58; 1,96)	-
Zapalenie zatok	29	8%	18	5%	1,69 (0,89; 3,29)	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	27	7%	15	4%	1,89 (0,95; 3,89)	-
Grypy	22	6%	18	5%	1,26 (0,63; 2,53)	-
Bóle stawów	22	6%	18	5%	1,26 (0,63; 2,53)	-
Zakażenia dróg moczowych	20	5%	17	5%	1,21 (0,59; 2,50)	-

Działania niepożądane	GA (N=375)		s.c.INFB-1a (N=381)		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*
Gorączka	14	4%	23	6%	0,60 (0,28; 1,25)	-
Niepokój	11	3%	21	6%	0,52 (0,22; 1,14)	-
Bóle mięśni	8	2%	22	6%	0,36 (0,14; 0,84)	28 (15; 110)
Duszność	22	6%	4	1%	5,87 (1,96; 23,63)	21 (13; 42)
Zwiększenie aktywności ALT	5	1%	21	6%	0,23 (0,07; 0,64)	24 (15; 59)
Natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu	19	5%	0	0%	41,73 (4,94; infinity)	-
Lokalne						
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	114	30%	121	32%	0,94 (0,68; 1,29)	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia	53	14%	47	12%	1,17 (0,75; 1,83)	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	75	20%	8	2%	11,66 (5,49; 28,36)	6 (5; 8)
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	38	10%	33	9%	1,19 (0,71; 2,01)	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	42	11%	4	1%	11,89 (4,24; 46,01)	10 (8; 15)
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	25	7%	9	2%	2,95 (1,31; 7,28)	24 (14; 71)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla działań niepożądanych o charakterze układowym takich jak: choroby grypopodobne, ból głowy, bóle mięśni oraz zwiększenie aktywności ALT wykazano istotnie większą szansę wystąpienia w grupie interferonu beta-1a w porównaniu z grupą poddaną terapii GA. W grupie leczonej octanem glatirameru częściej występowały duszność i natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu oraz lokalne objawy niepożądane takie, jak: świąd, obrzęk oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.

9. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

Tabela 48.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań *BEYOND* oraz *BECOME*, w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (skuteczność)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Progresa niepełnosprawności w skali EDSS							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogenności*	duże	-	średnia***	krytyczna
<i>BECOME</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: Progresa niepełnosprawności w skali MSFC							
<i>BECOME</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia****	krytyczna
punkt końcowy: Roczny wskaźnik rzutów							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	duże	-	średnia	ważne
<i>BECOME</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		duże	-	średnia	ważne
punkt końcowy: Czas do wystąpienia pierwszego rzutu							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	duże	-	średnia	ważne
<i>BECOME</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		duże	-	średnia	ważne

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Nie wystąpienie rzutu							
BEYOND	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności*	duże	-	wysoka	ważne
BECOME	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: Zmiany w obrazie MRI							
BEYOND	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	-	średnia	średnia
BECOME	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		niewielkie**	-	średnia	średnia
punkt końcowy: Ocena dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>							
BECOME	wieloodrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**^	-	średnia	średnia

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

* Subiektywna ocena analityka

**Nie wykazano korelacji pomiędzy ocenianym punktem a istotnymi klinicznymi wynikami

***Z informacji uzyskanych od autora badania wynika że w publikacji znajdują się błędy w odsetkach pacjentów

****Dane z posteru konferencyjnego nie zamieszczone w pełnotekstowej publikacji

#Z uwagi na niekompletne dane nie przeprowadzono metaanalizy wyników

##Z uwagi na różne definicje punktów końcowych oraz odmienny sposób przedstawienia wyników (niekompletne dane) nie przeprowadzono metaanalizy

^Compliance oceniano w ramach protokołu MRI

Tabela 49.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań *BEYOND* oraz *BECOME*, w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (bezpieczeństwo)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania ogółem							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności*	duże	-	wysoka	krytyczna
<i>BECOME</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
punkt końcowy: Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: Działania niepożądane							
<i>BEYOND</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴Wykazanie zależności efektu od dawki

⁵Różnice pomiędzy informacją zamieszczoną w badaniu a wnioskami wynikającymi z obliczeń analityka

* Subiektywna ocena analityka

** Nie wykazano korelacji pomiędzy ocenianym punktem w istotnych klinicznie wynikami

Tabela 50.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań *REGARD* oraz *Calabrese 2012*, w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (skuteczność)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Progresa niepełnosprawności w skali EDSS							
<i>REGARD</i>	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	duże	-	Niska***	krytyczna
<i>Calabrese 2012</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		duże	-	średnia	ważne
punkt końcowy: Roczny wskaźnik rzutów							
<i>REGARD</i>	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	duże	-	średnia	ważne
<i>Calabrese 2012</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		duże	-	średnia	ważne
punkt końcowy: Czas do pierwszego rzutu							
<i>REGARD</i>	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia	ważne
punkt końcowy: Nie wystąpienie rzutu							
<i>REGARD</i>	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważne
punkt końcowy: Zmiany w obrazie MRI							
<i>REGARD</i>	wieośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	-	średnia	średnia
<i>Calabrese 2012</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		niewielkie**	-	średnia	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Ocena dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>							
REGARD	wiełośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	średnia	ważne

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

⁵ Różnice pomiędzy informacją zamieszczoną w badaniu a wnioskami wynikającymi z obliczeń analityka

*Subiektywna ocena analityka

**Nie wykazano korelacji pomiędzy ocenianym punktem w istotnych klinicznie wynikach

***Wyniki z abstraktu konferencyjnego

#Z uwagi na odmienny sposób przedstawienia wyników (niekompletne dane) nie przeprowadzono metaanalizy

##Z uwagi na różne definicje punktów końcowych oraz odmienny sposób przedstawienia wyników (niekompletne dane) nie przeprowadzono metaanalizy

Tabela 51.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *REGARD*, w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (bezpieczeństwo)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania ogółem							
<i>REGARD</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: Rezygnacje pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych							
<i>REGARD</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: Działania niepożądane							
<i>REGARD</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	duże	-	wysoka	ważne

¹ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

⁵ Różnice pomiędzy informacją zamieszczoną w badaniu a wnioskami wynikającymi z obliczeń analityka

* Subiektywna ocena analityka

** Nie wykazano korelacji pomiędzy ocenianym punktem w istotnych klinicznie wynikami

10. DODATKOWE INFORMACJE Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszej części opracowania jest uzupełnienie informacji dotyczących stosowania podskórnie octanu glatirameru w dawce 20 mg/d u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dane pochodzące z innych źródeł niż randomizowane badania kliniczne z aktywnym komparatorem (przedstawione w analizie głównej).

10.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem octanu glatirameru.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Copaxone® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6].

Ze względu na przeprowadzenie w analizie głównej porównania z aktywnym komparatorem, zdecydowano się w analizie dodatkowej zamieścić krótkie podsumowanie dotyczące stosowania octanu glatirameru w randomizowanych badaniach klinicznych, gdzie grupę kontrolną stanowiło placebo. W dalszej części za istotne uznano wykazanie profilu skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (≥ 5 lat) oraz pełnego profilu bezpieczeństwa octanu glatirameru poprzez zidentyfikowanie opracowań z długim okresem obserwacji oraz działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. W tej części opracowania zwrócono również uwagę na dane dotyczące jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących octan glatirameru. [REDACTED]

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], przeprowadzenie rozszerzonej oceny bezpieczeństwa ma umożliwić decydentowi pełną ocenę ryzyka stosowania leku Copaxone® wskazanego u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) w celu zmniejszania częstości występowania rzutów choroby.

W kontekście odnalezionych opracowań autorzy raportu zdecydowali na podział danych na:

- Informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną placebo;
- Informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w długim okresie czasu (≥ 5 lat);
- ██████████
██████████, dane odnalezione na stronach: URPLMWIPB, EMA oraz FDA, z zakresu bezpieczeństwa.
- Informacje związane z jakością życia (Rozdział 11);
- Ocena dyscypliny terapeutycznej (Rozdział 12).

10.3. Grupa kontrolna placebo (RCT)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano 3 podwójnie zaślepienie badania kliniczne z grupą kontrolną placebo:

- 01-9001/9001E (US Pivotal Trial)
- 9003 (European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group)

Próby kliniczne przeprowadzono na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Europy i Kanady. Szczegółowe dane są zawarte w tabeli.

Tabela 52.
Badania randomizowane z grupą kontrolną placebo (██████████, 01-9001E, 9003)

Numer badania/Kraj	Publikacje	Liczba pacjentów		Czas trwania badania
		GA 20 mg	PL	
██████████	██████████	█	█	██████████
01-9001E / USA	Johnson 1995 [12], 1998 [13]; [data on file] [7]	125	126	do 35 msc
9003 / Europa/Kanada	Comi 2001 [14]; Rovaris 2001 [15]; [data on file] [7]	119	120	9 msc

Numer badania/Kraj	Publikacje	Liczba pacjentów		Czas trwania badania
		GA 20 mg	PL	
Łącznie		269	271	od 9 do 35 msc

Próba kliniczna 01-9001/9001E była pierwotnie zaplanowana na okres 2 lat, jednakże została przedłużona o 11 dodatkowych miesięcy (łącznie 35 msc podwójnie zaślepionej próby z grupą kontrolną placebo). Badanie było wielośrodkowe (11; USA). Całkowita ekspozycja pacjentów wyniosła 289 pacjento-lat w grupie GA 20 mg i 309 pacjento-lat w grupie placebo. Dodatkowo w przypadku tego badania pacjenci są objęci długoterminową obserwacją (*open-label*), w której wszystkim podawany jest octan glatirameru. Opis wyników w długim horyzoncie czasu zostanie przedstawiony w dalszej części opracowania.

Trzecie z przedstawionych randomizowanych badań klinicznych – próba kliniczna 9003, odbyło się w sześciu krajach Europy oraz Kanady. Warunkiem uczestnictwa pacjentów była obecność, co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI (Gd+). Pierwsza część badania z podwójnie zaślepioną próbą i kontrolą placebo trwała 9 msc, po czym następowała 9 msc faza *open-label* z zastosowaniem aktywnego leczenia wśród wszystkich pacjentów. Drugi etap został zaprojektowany w celu oceny trwałości skutków obserwowanych w początkowej fazie. Całkowita ekspozycja wyniosła 80 pacjento-lat w grupie GA 20 mg i 82 pacjento-lat w grupie placebo.

W tabeli zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące ocenianych populacji pacjentów.

Tabela 53.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (■■■■, 01-9001E, 9003)

Parametr	■■■■		01-9001E / USA		9003 / Europa/Kanada	
	■■■■	■■	GA 20 mg	PL	GA 20 mg	PL
Kobiety, n (%)	■■■■	■■■■	88 (70,4%)	96 (76,2%)	92 (77,3%)	87 (72,5%)
Mężczyźni, n (%)	■■■■	■■■■	37 (29,6%)	30 (23,8%)	27 (22,7%)	33 (27,5%)
Rasa kaukaska, n (%)	■■■■	■■■■	118 (94,4%)	118 (93,6%)	116 (97,5%)	118 (98,3%)
Wiek w latach, (SD)	■■■■	■■■■	34,6 (6,0)	34,3 (6,5)	34,1 (7,4)	34,0 (7,5)
Czas trwania MS, lata	■■■■	■■■■	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)	4,8 (3,9)	4,9 (3,8)
2-letni wskaźnik rzutów	■■■■	■■■■	2,9 (1,3)	2,9 (1,1)	2,8 (1,8)	2,5 (1,4)

Parametr	[REDACTED]		O1-9001E / USA		9003 / Europa/Kanada	
	[REDACTED]	[REDACTED]	GA 20 mg	PL	GA 20 mg	PL
Wyjściowy EDSS	[REDACTED]	[REDACTED]	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)	2,3 (1,1)	2,4 (1,2)
Wyjściowa liczba zwiększonych zmian T1 Gd+	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	4,2 (4,8)	4,4 (7,1)

Uwaga: O ile nie zaznaczono inaczej wynik podawane są, jako średnia (SD)

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Czas trwania choroby w próbach klinicznych O1-9001E oraz 9003 był zbliżony pomiędzy ramionami terapeutycznymi, jednakże dłuższy wśród chorych ze Stanów Zjednoczonych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ocena skuteczności ([REDACTED], 9001E, 9003)

Wyniki skuteczności przedstawiono w formie tabelarycznej, dla każdego z badań z osobna.

Tabela 54.

[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]

10.4. Długi horyzont czasu (> 5 lat)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano 3 badania z długim okresem obserwacji, których wyniki przedstawiono w tej części analizy:

- *Debouverie 2007*;
- *Miller 2008*;
- *Sindic 2005*.

Dodatkowo zamieszczono długoterminowe wyniki pochodzące z badań *US Pivotal Trial* (które w części poprzedniej analizy oznaczono symbolem 01-9001/9001E) oraz *European/Canadian GA Study Group* (protokół 9003).

W próbie klinicznej *US Pivotal Trial* pacjenci z grupy octanu glatirameru oraz placebo po okresie podwójnego zaślepienia (2 lata) oraz fazie extension (do 11 msc) mogli brać dalszy udział w badaniu (*open-label*), gdzie wszystkim uczestnikom podawano GA.

Randomizowane badanie *European/Canadian GA Study Group* składało się z 9 miesięcznej fazy *double-blind* oraz 9 miesięcznej fazy *open-label*, gdzie aktywną substancję badaną stanowił octan glatirameru w dawce podskórnej 20 mg. Spośród 224 pacjentów, 63,4% (N=142) przystąpiło do dalszej części badania (średni okres obserwacji wyniósł 5,8 roku), z tego 73 osoby były poddane aktywnemu leczeniu od początku.

Tabela 57.
Badania z długim okresem obserwacji (*Debouverie 2007, Miller 2008, Sindic 2005, US Pivotal Trial, European/Canadian Study*)

Badanie/Kraj	Publikacje	Liczba pacjentów	Czas trwania obserwacji
		GA 20 mg	
Debouverie 2007	<i>Debouverie 2007</i> [20]	faza wstępna - 637 faza extension- 205	3,5 – 8 lat
Miller 2008	<i>Miller 2008</i> [21]	46	do 22 lat
Sindic 2005	<i>Sindic 2005</i> [22]	134	średnia 5,8 lat
US Pivotal Trial (long-term)	<i>Johnson 2000</i> [17], <i>2003</i> [18] (<i>open-label</i>)	Grupa A - 101 Grupa B - 107	5 do 7 lat gr. A - średnia 5,50 (0,9), mediana 5,83 lat
	<i>Ford 2010</i> [16]	100 (pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę GA)	do 15 lat Ogółem: 13,6 (1,3) (zakres: 11,7-15,3) Grupa A - N=50: 12,3 (0,10) (zakres 11.7-12.5) Grupa B - N=50: 14,9 (0,10) (zakres: 14,6-15,3)
European/Canadian Study (long-term)	<i>Rovaris 2007</i> [19]	Grupa A - 73 Grupa B - 69	5,8 lat (5,3 - 6,4)

Uwaga: Grupa A oznaczono pacjentów, którzy przez cały okres trwania badania przyjmowali octan glatirameru, natomiast grupa B to pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od przyjmowania placebo, po czym nastąpiła zmiana na octan glatirameru.

Celem prospektywnego badania obserwacyjnego *Debouverie 2007* (faza IIIb/IV, *open-label*) była ocena stosowania octanu glatirameru (20 mg s.c.) u pacjentów z RRMS (18-70 lat) zamieszkujących Francję, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania interferonów beta. Wykluczono pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na GA lub mannitol, oraz z zaburzeniami funkcji poznawczych, które nie pozwalały na rozumienie celu i konsekwencji terapii. Kobiety o potencjale rozrodczym były zobowiązane stosować antykoncepcję. Badanie składało się z fazy wstępnej przedłużonej o obserwację długoterminową (*extension*). Długoterminową analizą objęto 205 pacjentów (32,2% populacji wyjściowej), a 113 (55,1%) z nich kontynuowało leczenie przez okres, co najmniej 4 lat. Pacjenci, którzy brali udział w obu fazach badania byli obserwowani przez 3,5 – 8 lat.

Tabela 58.
Charakterystyka pacjentów (*Debouverie 2007*) [20]

<i>Debouverie 2007</i>	GA (safety set) N=205	GA (efficacy set*) N=199
Kobiety, n (%)	157 (76,6)	155 (77,9)
Mężczyźni, n (%)	48 (23,4)	44 (22,1)
Wiek w latach, średnia (SD)	38,5 (9,3)	38,6 (9,4)
Czas trwania MS w latach, średnia (SD)	8,8 (6,6)	8,8 (6,7)
Pacjenci ≤ 3 rzutów w ostatnich 2-latach, n (%)	99 (48,5)	97 (48,7)
Wyjściowa ocena w skali EDSS, średnia (SD)	3,2 (1,6)	3,2 (1,6)
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem beta, n	156	152

* pacjenci ≥ 1 pomiarem skuteczności klinicznej po włączeniu do badania

W przypadku badania *Miller 2008* analizowano 46 pacjentów z RRMS ze Stanów Zjednoczonych, z których część brała udział we wcześniejszych pilotażowych badaniach klinicznych z zastosowaniem octanu glatirameru. Kolejnie pacjenci przyjmowali octan glatirameru w badaniu otwartym, opartym na procedurze *compassionate-use* (podawanie ciężko chorym osobom, którym nie można równie skutecznie pomóc za pomocą innych terapii, leków nieposiadających jeszcze zezwolenia na stosowanie u ludzi). Leczenie trwało do 22 lat.

Tabela 59.
Charakterystyka pacjentów (*Miller 2008*) [21]

<i>Miller 2008</i>	GA N=46
Kobiety, n	35
Mężczyźni, n	11
Wiek w latach, średnia (SD)	34,6 (9,2)
Czas trwania MS w latach, średnia (SD)	7,2 (5,7)
Czas trwania leczenia w latach, mediana (zakres)	12 (0,7 - 22,1)

Miller 2008	GA N=46
Wyjściowa ocena w skali EDSS, średnia (SD)	3,0 (1,8)
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD)	2,9 (1,4)

W badaniu typu *open-label* *Sindic 2005* pacjenci z RRMS przyjmowali stałą, podskórną dawkę octanu glatirameru (20 mg) w ośrodkach w Belgii, Holandii i Luksemburgu. Do programu opartego na procedurze *compassionate-use* włączano jedynie pacjentów pełnoletnich, z wartością w skali EDSS poniżej 6.0. Wstępnie badanie było zaprojektowane na 1 rok, co uległo jednak wydłużeniu. Po średnim okresie leczenia wynoszącym 5,8 roku, neurologi byli poproszeni o wypełnienie formularzy z zakresu statusu niepełnosprawności oraz działań niepożądanych występujących w ostatnich 6 miesiącach leczenia. Dane te były dostępne dla 134 pacjentów.

Tabela 60.
Charakterystyka pacjentów (*Sindic 2005*) [22]

<i>Sindic 2005</i>	GA N=134
Czas trwania MS w latach, średnia	5
Czas trwania leczenia w msc, średnia (zakres)	5,8 (2 - 88)
Wyjściowy poziom w skali EDSS, średnia (SD)	2,42 (1,28)
Średnia wartość Ambulation Index	1,14 (0,96) N=112

W związku z długoletnią kontynuacją leczenia za pomocą octanu glatirameru zdecydowano się przedstawić wyniki badania *US Pivotal Trial* dla dwóch okresów. Pierwszy z nich dotyczy analizy w grupach pierwotnie przyjmujących placebo oraz GA (5-7 lat), natomiast wyniki dostępne dla okresu lat 15, są przedstawione jako analiza pacjentów łącznie (spełniających warunek przyjęcia ≥ 1 dawkę GA).

Tabela 61.
Charakterystyka pacjentów (*US Pivotal Trial*) [16, 17, 18]

<i>US Pivotal Trial</i>	5-7 lat obserwacji		15 lat obserwacji N=100 [^]
	Grupa A N=101	Grupa B N=107	
Kobiety, n (%)	72 (71)	82 (77)	(30)
Mężczyźni, n (%)	29 (29)	25 (23)	(70)
Wiek w latach, średnia (SD)	37,5 (5,8)	36,9 (6,6)	35,1 (5,8)
Wiek, w którym ujawniła się choroba w latach, średnia (SD)	27,3 (6,0)	27,6 (6,5)	28,06 (6,31)
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD)	-	-	1,12 (0,82)
Wskaźnik rzutów w 2-latach, n (%)	1,21 (1,42)*	1,74 (1,81)*	-
Ocena w skali EDSS, średnia (SD)	2,70 (1,62)**	2,76 (1,80)**	2,5 (1,3)

Uwaga: Grupa A oznaczono pacjentów, którzy przez cały okres trwania badania przyjmowali octan glatirameru, natomiast grupa B to pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od przyjmowania placebo, po czym nastąpiła zmiana na octan glatirameru; * przed rozpoczęciem fazy *open-label*; ** na początku fazy *open-label*)

W badaniu *European/Canadian Study Group* ponad pięcioletnim okresem obserwacji udało się objąć 73 pacjentów od początku przyjmujących octan glatirameru oraz 69 chorych początkowo poddanych terapii placebo. Charakterystykę pacjentów podano łącznie, uwzględniając, że pacjenci z czasem zaczęli przyjmować inne terapie.

Tabela 62.
Charakterystyka pacjentów (*European/Canadian Study Group*) [19]

<i>European/Canadian Study Group</i> (<i>open-label extension</i> ≥ 5 lat od włączenia do badania)	oryginalnie s.c. GA 20 mg	oryginalnie PL
Liczba pacjentów, N	73	69
Rodzaj leczenia, n	94 pacjentów - GA, 20 - INFβ, 1 - mitoksantron, 27 - brak DMDs	
Wiek w latach, średnia (zakres)	34,2 (7,5)	
Czas trwania MS w msc, średnia (SD)	60,9 (50,0)	
Ocena w skali EDSS, średnia (SD)	2,3 (1,2)	
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 2 lat, średnia (SD)	2,4 (1,5)	

Ocena skuteczności

Wyniki skuteczności w długim okresie zaprezentowano w formie tabel, oddzielnie dla każdego z badań.

Tabela 63.
Ocena skuteczności (*Debouverie 2007*) [20]

<i>Debouverie 2007</i>	po 1 roku	po 5 latach	po 7 latach
Średni roczny wskaźnik rzutów, (SD)	N=198 0,5 (0,8)	N=48 0,4 (0,7)	N=7 0,6 (0,8)
Pacjenci ≥ 3 rzutów w ciągu 2-lat, n (%)*	N=180 15 (8,3)	N=48 4 (8,3)	N=7 1 (14,3)
Ocena w skali EDSS, średnia (SD)	N=138 3,1 (1,7)	N=38 0,6 (0,8)	N=6 3,1 (1,5)
Pacjenci z progresją (≥ 1 zmiana w skali EDSS), n (%)	N=138 3 (2,2)	N=35 2 (5,7)	N=6 1 (16,7)

* po 2 latach

W ocenie skuteczności zdecydowano się przedstawić wyniki początkowe (po pierwszym roku leczenia) oraz w dłuższym horyzoncie czasu (5 oraz 7 latach). Ponieważ niewielu pacjentów kontynuowało leczenie w ramach badania przez okres 7 lat, ocena w tym okresie jest ograniczona wielkością próby. Natomiast odwołując się do okresu lat pięciu, można zaobserwować, że na skutek leczenia udało się zachować u pacjentów niski wskaźnik rzutów, jak również niski stan niesprawności w skali EDSS.

Tabela 64.
Ocena skuteczności (Miller 2008) [21]

Miller 2008	GA	p
Średni roczny wskaźnik rzutów, (SD)	0,1 (0,2)	p<0,0001
Średnia zmiana w skali EDSS, (SD)	0,9 (1,9)	p=0,076
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS, %	57	-

W badaniu Miller 2008 w ostatni dokonany pomiar pacjentów wskazywał na ich dobry stan sprawności ruchowej, a odsetek pacjentów, u których ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa stanowił ponad połowę badanych.

Tabela 65.
Ocena skuteczności (Sindic 2005) [22]

Sindic 2005	GA
Średnia końcowa wartość w skali EDSS, (SD)	2,73 (1,96)
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS, n (%)	84 (63)
Ambulation Index, średnia (SD)	1,59 (1,53)
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali AI, n (%)	70 (62,5)

Leczenie octanem glatirameru zapewniło pacjentom dobry stan sprawności ruchowej oceniany zarówno w skali EDSS jak również skali niewydolności ruchowej AI. Chorzy stabilni lub u których nastąpiła poprawa sprawności stanowi zdecydowaną większość.

Tabela 66.
Ocena skuteczności (US Pivotal Trial) [16, 17, 18]

US Pivotal Trial	5-7 lat obserwacji	15 lat obserwacji
	Grupa A N=101	N=100
Całkowity roczny wskaźnik rzutów, średnia (% redukcja względem wartości początkowej)	0,42 (-72%) p=0,0001	-
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (SD)	0,23 (0,42)* N=83	0,25 (0,34)
Pacjenci wolni od rzutów, n*	26*	-
Pacjenci z progresją (≥ 1 zmiana w skali EDSS trwała przez min. 3 msc), %	40,6*	-
Pacjenci bez zmian neurologicznych (EDSS w stosunku do wartości wyjściowej ± 0,5 pkt), %	50,5*	-
Pacjenci, u których wystąpiła poprawa/bez zmian** (spadek w skali EDSS ≥ 1 pkt), %	18,8*	57**
Zmiana w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, średnia (SD)	-	0,6 (2,0) zakres -3,5 – 6,5

Uwaga: Grupa A oznaczono pacjentów, którzy przez cały okres trwania badania przyjmowali octan glatirameru, natomiast grupa B to pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od przyjmowania placebo, po czym nastąpiła zmiana na octan glatirameru; * horyzont 6 letni

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że na skutek leczenia z użyciem octanu glatirameru u pacjentów z RRMS utrzymano niewielki roczny wskaźnik rzutów zarówno po kilku jak

i po kilkunastu latach terapii. W czasie 5-7 lat kuracji progresja choroby nastąpiła u około 40% pacjentów od początku leczonych GA. W ocenie skali EDSS połowa pacjentów nie doświadczyła zmian sprawności ruchowej w przeciągu kilku lat, a u blisko 20% stan uległ poprawie.

Tabela 67.
Ocena skuteczności (European/Canadian Study Group) [19]

<i>European/Canadian Study Group (open-label extension ≥ 5 lat od włączenia do badania)</i>	oryginalnie s.c. GA 20 mg N=73	oryginalnie PL n=69
Średni okres bez rzutów w latach	GA (n=94) - 3,5, INFB (n=20) - 1,3, brak DMDs (n=27) - 2,9	
Ocena w skali EDSS ogółem, średnia (SD)	2,5 (0,0 - 6,5)	2,0 (0,0 - 7,0)
Pogorszenie w skali EDSS (≥1 pkt wzrost względem wartości z początku badania), n	32	27
Liczba nowych zmian w obrazie T2 (vs skan w fazie open-label)	11,3 (14,6)	10,9 (13,3)

Wśród pacjentów, którzy zdecydowali się na długotrwałą terapię GA, nie odnotowywano rzutów choroby przez 3,5 roku. Zarówno wśród pacjentów, którzy przyjmowali octan glatirameru od początku, jak również u tych, którzy początkowo otrzymywali placebo, ocena w skali EDSS wskazywała na dobry stan sprawności ruchowej. Natomiast pogorszenie względem początkowej fazy badania, następowało u około 1/3 pacjentów z obu podgrup.

Bezpieczeństwo

Ze względu na nieliczne informacje z zakresu bezpieczeństwa stosowania terapii z użyciem octanu glatirameru umieszczone w publikacjach analizowanych w tej części, dane przedstawiono jedynie w krótkiej formie opisowej. W przypadku badania *European/Canadian Study Group* w publikacji nie przedstawiono informacji z zakresu bezpieczeństwa w długim czasie (które stanowi przedmiot tego podrozdziału).

W badaniu *Debouverie 2007 (long-term safety set)* działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów i w znaczącej mierze (81,0%) były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort, zaczerwienienie lub stwardnienie) oraz u 49,3% badanych, natychmiastowe reakcje po podaniu (układowe), składające się z uderzeń gorąca, ucisku w klatce piersiowej i duszności, kołatania serca, i odczucia niepokoju. Należy również podkreślić, że wystąpienie działań niepożądanych, było powodem rezygnacji z badania bardzo rzadko (4,9%).

Wśród uczestników badania *Miller 2008* octan glatirameru oceniono, jako terapię bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Ponad połowa z nich w trakcie leczenia doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie). Pośród sześciu pacjentów, którzy stosowali terapię do 22 lat, 1 zgłosił samodzielnie dwukrotne wystąpienie lipoatrofii, 3 ponad czterokrotnie, 1 brak, jednakże u żadnego z nich nie wystąpiła martwica skóry.

Autorzy badania *Sindic 2005* pośród 83% chorych nie odnotowali działań niepożądanych w czasie 6 msc przed końcem obserwacji. Pozostałe 17% chorych zgłaszało działania niepożądane charakterystyczne dla octanu glatirameru (7 pacjentów - związane z progresją choroby, 5-niespecyficzne, 4 -duszność lub uderzenia gorąca, 3 - infekcje, 1- reakcja w miejscu wstrzyknięcia, 2 - depresja, 2 - skurcz mięśnia, 1 - astma, 1 - torbiel, 1 - ból głowy, 1 - pocenie).

W przypadku badania *US Pivotal Trial*, w długofalowej ocenie bezpieczeństwa nie wyróżniono specyficznych działań niepożądanych ujawniających się dopiero na skutek długiego podawania GA. Wśród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (bez względu czy badacz uznał je za związane z leczeniem czy nie) wyróżniono przypadkowe urazy, osłabienie mięśni, bóle pleców, zawroty głowy, depresję, niedoczulica, parestezje, bezsenność, infekcje górnych dróg oddechowych i układu moczowego, ból głowy oraz ból. Działania niepożądane, które uważano za związane z leczeniem były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, guzki, obrzęk) oraz objawy związane z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia lub duszność). Nic nie wskazywało by u pacjentów poddanych terapii octanem glatirameru wystąpiły zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego, wątroby lub czynności nerek, jak również immunosupresja, choroba nowotworowa lub inne choroby autoimmunologiczne. Jedyny zaobserwowany zgon, który nastąpił z powodu niewydolności oddechowej w zapaleniu płuc, nie był uważany za związany z GA.

10.5. Summary Bridging Report dla preparatu Copaxone®

Wybór i zakres działań niepożądanych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami AOTM z kwietnia 2009 roku [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przedstawiono w oparciu o: informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Copaxone® [3],

[redacted] a także informacje pochodzące z: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6]. W ramach uzupełnienia przeszukano dodatkowo internetowe bazy danych: *Double Check MD* [8], *RX List – The Internet Drug Index* [9] oraz *Toxicology Literature Online – TOXLINE* [10] i uwzględniono odnalezione informacje w niniejszym podrozdziale.

Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Copaxone® [3] wyodrębniono bardzo częste ($\geq 1/10$) częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadkie ($< 1/10000$) działania niepożądane związane z przyjmowaniem niniejszego leku. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów analizowano w oparciu o 4 badania kliniczne z podwójnie zaślepioną próbą (N=512 Copaxone vs N=509 placebo; 36 msc). Trzy z nich dotyczyły postaci nawracającej stwardnienia rozsianego (N=269 Copaxone vs N=271 placebo; 35 msc), a jedno pacjentów, u których wystąpił pierwszy kliniczny epizod (CIS) i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (CDMS).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem octanu glatirameru w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyraczność, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów
Zaburzenia układu immunologicznego.		Nadwrażliwość	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne			Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja, zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hyperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi
Zaburzenia psychiczne	Niepokój*, depresja	Nerwowość	Dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze,
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopłaz, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*	Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia ucha	
Zaburzenia serca		Kołatania serca*, Częstoskurcz*,	Skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*		Żylaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Kaszel, sezonowy nieżyt nosa	Bezdech, uczucie dławienia, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca,
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców*	Ból szyi	Zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Krwimocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia* §, ból*	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia**, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka	Torbiel, objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Syndrom poszczenienny

* Ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych produktem Copaxone niż w grupie osób przyjmujących placebo. Działanie niepożądane bez symbolu * oznacza różnicę ≤ 2%

§ Określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różne rodzaje) dotyczy wszystkich działań niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione oddzielnie w tabeli.

** Obejmuje określenia, które są związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu wstrzyknięcia.

Dodatkowo w charakterystyce produktu leczniczego Copaxone® zawarto informację, iż określone jako rzadkie (>1/10000, <1/1000) działania niepożądane w postaci reakcji anafilaktoidalnych były zebrane w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Na stronach EMA i URPLWMI PB nie odnaleziono żadnych nowych informacji odnośnie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Copaxone®.

W tabeli poniższej zostały zebrane działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym przedstawione na stronie internetowej *Double Check MD*.

Tabela 69.
Działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru występujące powszechnie - w oparciu o informacje ze strony internetowej *Double Check MD* [8]

Częste działania niepożądane
* Ból w miejscu wstrzyknięcia - 73% przypadków
* Zaczerwienienie skóry, ze względu na rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych (od uderzenia gorąca różni się tym, że jest długotrwały) - 66% przypadków
* Podrażnienie / zapalenie - 49% przypadków
* Świąd* - 40% przypadków
* Nieprawidłowe rozszerzenie / rozszerzenie naczyń krwionośnych (może powodować spadek ciśnienia krwi, zamroczenie/omdlenia) - 27% przypadków
* stwardnienie lub masa w miejscu wstrzyknięcia - 27% przypadków
* masa lub zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia - 27% przypadków
* Wazodylatacja / rozszerzenie naczyń krwionośnych (może powodować spadek ciśnienia krwi) - 27% przypadków
* Ból lub ucisk w klatce piersiowej - 25% przypadków
* Powiększenie węzłów chłonnych ≤ 25% przypadków
* Nudności - 22% przypadków
* Skrócenie oddechu - 19% przypadków
* Kołatanie serca (nieregularne lub szybkie bicie serca pulsacje) - 17% przypadków

Częste działania niepożądane

- * Masa / guzek, stwardnienie - 13% przypadków
- * Pokrzywka (swędzące pręgi) - 11% przypadków
- * Wysokie ciśnienie krwi (częste)
- * Podrażnienie na skutek wstrzyknięcia (częste)
- * Miejscowe podrażnienia (podrażnienia skóry w miejscu, gdzie leczenie jest stosowane) (powszechne)

Zaprezentowany powyżej profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa przedstawioną w niniejszym przeglądzie.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. JAKOŚĆ ŻYCIA

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy publikacje naukowe niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, których wyniki pozwalały na przedstawienie oceny jakości życia (bądź skal objawów chorobowych, które mają znaczący wpływ na jakość życia) wśród pacjentów stosujących octan glatirameru:

- *Jongen 2010*
- *Metz 2004*
- *Ziemssen 2008*

11.1. FOCUS (*Jongen 2010*)

Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie *FOCUS (Jongen 2010)* miało charakter obserwacyjny. Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przyjmujący octan glatirameru byli analizowani pod kątem jakości życia związanej ze zdrowiem, a także objawów takich jak zmęczenie i depresja. Spośród 197 chorych, 106 nie było uprzednio objętych leczeniem immunomodulującym/ immunosupresyjnym. Wyniki zostały zaprezentowane za pomocą skal: *Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life (LMS-QoL) scale*, *Fatigue Impact Scale (FIS)*, *Beck Depression Inventory-Short Form (BDI-SF)*. Rekrutacja pacjentów przebiegała w placówkach na terenie Holandii, Szwecji oraz Belgii.

Tabela 73.
Badanie FOCUS

Badanie/Kraj	Liczba pacjentów		Czas trwania badania
FOCUS/międzynarodowe (29 ośrodków) [1]	106 (GA I rzut)	91 (GA II rzut)	12 msc

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia z badania.

Tabela 74.
Kryteria włączenia i wykluczenia (FOCUS) [1]

Badanie	Kryteria włączenia/wykluczenia
FOCUS	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 18 lat,• skala EDSS < 5,5 pkt• brak nawrotów przez co najmniej 30 dni• brak stosowania sterydów przez co najmniej 30 dni• pisemna zgoda na udział w badaniu <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na GA lub mannitol• leczenia z użyciem GA• okres ciąży lub laktacji

W tabeli zamieszczono parametry wyjściowe pacjentów analizowanych w badaniu.

Tabela 75.
Charakterystyka wyjściowa (FOCUS) [1]

Parametr	FOCUS	
	GA I rzut N=106	GA II rzut N=91
Kobiety, n (%)	81 (76,4)	70 (76,9)
Mężczyźni, n (%)	25 (23,6)	21 (23,1)
Wiek w latach, średnia (SD)	38,5 (9,9)	38,8 (9,2)
Czas trwania MS w latach, średnia (SD)	2,7 (4,0)	6,3 (4,8)
Ocena w skali GNDS, średnia (SD)	8,75 (4,60)	12,19 (6,01)
Ocena w skali EDSS, średnia (SD)	2,2 (1,14)	2,9 (1,65)
Roczny wskaźnik rzutów	1,13 (0,50)	1,18 (0,73)

W przypadku wyjściowych wartości przedstawionych za pomocą skali niesprawności neurologicznej szpitala Guy's - GNDS (ang. *Guy's Neurological Disability Scale*) oraz rozszerzonej skali niewydolności ruchowej - EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie ($p < 0,05$) na niekorzyść grupy poddanej wcześniejszemu leczeniu, co jest zbieżne z dłuższym trwaniem choroby w tej grupie.

Tabela 76.
Wyniki ocenianych punktów końcowych (FOCUS) [1]

FOCUS	GA I rzut	GA II rzut	p
Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)	83 (78,3)	58 (63,7)	bd
Średnia zmiana w skali LMS-QoL, (SD)	2,1 (4,56)*	0,4 (3,64)	* $p < 0,001$, w 12 msc względem wartości wyjściowych
Średnia zmiana w skali FIS, (SD)	-8,5 (29,35)*	-3,06 (28,57)	* $p < 0,01$ w 12 msc względem wartości wyjściowej
Średnia zmiana w skali BDI-SF, (SD)	bd	bd	Brak znamienych różnic względem wartości wyjściowych
Roczny wskaźnik rzutów, (SD)	0,69 (0,96)	1,03 (1,22)	bd

Wśród pacjentów poddanych leczeniu octanem glatirameru (wcześniej niepoddanych terapii immunomodulującej/immunosupresyjnej) większy odsetek chorych ukończył 12 msc okres badania w porównaniu do grupy stosującej uprzednio głównie INF β . Większa średnia zmiana na korzyść wspomnianej grupy była wyrażona również w skali LMS-QoL (obserwowana po 6 msc leczenia, a utrzymująca się również po 12 msc), co było zbieżne z większym spadkiem odczuwania zmęczenia wyrażonym w skali FIS. Z obserwacji wynika, że status 4 na 10 pacjentów wcześniej nieleczonych poprawił się w związku z przyjmowaniem octanu glatirameru.

11.2. Metz 2004

Celem badania była ocena objawu chorobowego w postaci zmęczenia za pomocą skali FIS (ang. *Fatigue Impact Scale*). Badanie Metz 2004 przeprowadzono w klinice Calgary w Kanadzie. Pacjenci dokonywali wyboru leczenia w konsultacji z personelem medycznym, pomiędzy stosowaniem octanu glatirameru (61%) oraz leków z grupy interferonów beta (39%). Dynamiczna kohorta pacjentów objęła 218 chorych ze stwardnieniem rozsianym, z tego 196 z postacią rzutowo-remisyjną.

Tabela 77.
Badanie Metz 2004

Badanie/Kraj	Liczba pacjentów	Czas trwania badania
Metz 2004/Kanada [2]	218 (61% GA + 39% INF)	6 msc

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 78.
Charakterystyka wyjściowa (Metz 2004) [2]

Parametr	Metz 2004	
	GA	INFβ
Pacjenci z RRMS, %	96,2	81,2
Kobiety, %	80	68
Mężczyźni, %	20	32
Wiek w latach, średnia	38,6	42,8
Wyjściowa ocena w skali EDSS, średnia	4,0	2,5

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną w grupie GA jest wyraźnie wyższy w porównaniu do grupy interferonów beta, a mediana stopnia niesprawności w skali EDSS, w grupie octanu glatirameru wskazuje na większy stopień niesprawności chorych.

W tabeli poniżej umieszczono wyniki dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (196 spośród 218).

Tabela 79.
Poprawa w skali FIS (Metz 2004) [2]

Metz 2004	GA	INFβ	p
Pacjenci z poprawą w skali FIS (ogółem), %	25,2	13,0	0,046
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena fizyczna), %	29,1	14,5	0,022
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena funkcji poznawczych), %	20,5	11,6	0,117

Metz 2004	GA	INFB	p
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena społeczna), %	19,7	15,9	0,518

Na skutek 6 miesięcznego leczenia w grupie octanu glatirameru zaobserwowano większy odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa ogółem w skali FIS (powyżej 1 SD) jak również w poszczególnych domenach, w stosunku do grupy INF. Różnica na korzyść GA była istotna statystycznie w przypadku wyniku ogółem oraz domeny fizycznej.

11.3. Ziemssen 2008

Celem naturalistycznego, prospektywnego badania *Ziemssen 2008* była ocena wpływu stosowania octanu glatirameru na występowanie zmęczenia i nieobecności w pracy pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Tabela 80.
Badanie Ziemssen 2008

Badanie/Kraj	Liczba pacjentów	Czas trwania badania
<i>Ziemssen 2008/Niemcy</i> [3]	291	12 msc

Wstępnie włączono 338 pacjentów, z czego 53 wykluczono z powodu naruszenia protokołu natomiast 47 z powodu braku poprawnie wypełnionych kwestionariuszy. Analiza objęła więc dane dla 291 chorych (86,1%).

Kohorta obejmowała pacjentów RRMS (kryteria McDonald'a), którzy nie przyjmowali wcześniej terapii immunomodulującej, a badacze postanowili zastosować terapię GA przez okres 12 msc.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę pacjentów.

Tabela 81.
Charakterystyka wyjściowa (*Ziemssen 2008*) [3]

Parametr	<i>Ziemssen 2008</i>
	GA
Kobiety, n (%)	218 (74,9)
Mężczyźni, n (%)	67 (23,0)
Missing data, n (%)	6 (2,1)
Średni wiek pacjentów w latach	36,9
Mediana czasu trwania choroby w latach, (SD)	4,31 (5,47)
Roczny wskaźnik rzutów przed badaniem, (SD)	1,71 (0,88)
Wyjściowy EDSS, (SD)	2,58 (1,44)

W grupie znajdowali się pacjenci (głównie kobiety), w stosunkowo młodym wieku, u których mediana choroby wynosiła ponad 4 lata, a upośledzenie w związku z chorobą było minimalne.

Oceny stanu ograniczenia w prawidłowym funkcjonowaniu pacjentów RRMS dokonano przy użyciu skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) oraz skali MFIS (ang. *Modified Fatigue Impact Scale*).

Tabela 82.
Ocena w skali MFIS oraz VAS (Ziemssen 2008) [3]

<i>Ziemssen 2008</i>	GA N=220	p
Średnia zmiana w skali MFIS (N=220)	-7,6 (16,4)	p<0,001
MFIS (ocena fizyczna)	-4,1 (8,1)	p<0,001
MFIS (funkcje poznawcze)	2,7 (8,0)	p<0,001
MFIS (ocena psycho-społeczna)	-0,7 (2,0)	p<0,001
Średnia zmiana w skali VAS (ocena zmęczenia) (N=198)	-1,04 (2,88)	p<0,001

Leczenie octanem glatirameru przez okres 12 msc przyniosło poprawę samopoczucia pacjentów, ocenianą za pomocą skali MFIS jak również skali VAS. W odniesieniu do wartości wyjściowych wszystkie różnice okazały się znamienne statystycznie.

Tabela 83.
Absencja w pracy (Ziemssen 2008) [3]

<i>Ziemssen 2008</i>	Pacjenci ≥ 1 dnia wolnego od pracy (3 msc przed badaniem)	Pacjenci ≥ 1 dnia wolnego od pracy (w trakcie badania)
Absencja w pracy, %	138 (65,1)	64 (30,1)

Spośród pacjentów objętych analizą 72,9% osób było aktywnych zawodowo. Na skutek zastosowanego leczenia odsetek pacjentów, których nieobecność w pracy wyniosła powyżej 1 dnia w ciągu 3 msc przed włączeniem do badania, zmalał o połowę.

12. OCENA STOPNIA DYSCYPLINY TERAPEUTYCZNEJ (COMPLIANCE)

W trakcie selekcji artykułów naukowych zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, które poświęcono zagadnieniom związanym z przestrzeganiem schematu leczenia (*adherence*) oraz stosowaniem się do zaleceń lekarza (*compliance*) w długim okresie czasu (*persistence*):

- *Program PACO (de Oliveira 2008 [1])*
- *Global Adherence Program (Arroyo 2010 [2], Arroyo 2011 [3], Devonshire 2011 [4])*
- *Halpern 2011 [5]*
- *CAIR Study (Jongen 2011 [6])*

12.1. Program PACO (de Oliveira 2008 [1])

Ocena trwałości leczenia przy stosowaniu octanu glatirameru (Copaxone®) w Brazylii była celem powstania bazy pacjentów w ramach projektu PACO (od 06.2003), stanowiącego program wspierania pacjentów sponsorowany przez firmę TEVA Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.. Rejestracja pacjentów zainteresowanych przystąpieniem do programu przebiegała telefonicznie. Powody rezygnacji pacjentów były określane przez samych zainteresowanych (a nie na podstawie oceny stanu zdrowia).

W okresie 06.2003 – 12.2006 w ramach rejestru zebrano informacje odnośnie 1131 pacjentów (74% kobiet) w wieku 9-79 lat (8% chorych poniżej 21 lat). Przerwanie leczenia dotyczyło 10% (n=113) chorych. Wśród najczęstszych powodów rezygnacji z leczenia wyróżniono: sugestię lekarza (5%), samodzielną decyzję pacjenta (najczęściej związaną z brakiem odczucia poprawy stanu zdrowia) (2%), inne niż poważne działania niepożądane (2%). Nie zaobserwowano, żeby czynniki takie jak wiek, płeć czy poziom wykształcenia miały wpływ na stopień rezygnacji. Najwięcej pacjentów decyzję o rezygnacji podejmowało między 6. a 12. miesiącem terapii (RR przedstawiony w badaniu wskazuje na 3,42 wyższe ryzyko przerwania terapii w tym okresie). Należy mieć na uwadze, że w ramach projektu nie odnotowywano informacji, czy pacjenci nie zmienili dotychczasowego leczenia na inne. W trakcie okresu obserwacji 8 pacjentów zmarło.

12.2. GAP (*Global Adherence Project*) [2, 3, 4]

W publikacjach *Arroyo 2010* [2], *Arroyo 2011* [3] oraz *Devonshire 2011* [4] przedstawiono wyniki post-marketingowego, obserwacyjnego, wielośrodkowego, retrospektywnego badania przekrojowego, fazy IV, poświęconego pacjentom pełnoletnim z RRMS (monoterapia ≥ 6 miesięcy).

Do projektu nie włączano pacjentów: z progresywną postacią choroby, jeśli nie byli oni w stanie dopełnić założeń projektu, brali udział w badaniach nad lekami w ostatnich 6 miesiącach lub jeśli byli poddani terapii lekami immunosupresyjnymi lub dożylną immunoglobuliną w ostatnich 12 miesiącach.

Obserwacja rozpoczynała się wizytą wyjściową, po której następowało pięć kolejnych wizyt, dokonywanych raz w roku (V1-V5). Posłużono się kwestionariuszami przeznaczonymi osobno dla pacjenta i neurologa, które były zestawiane z historią choroby pacjenta. Brak przestrzegania schematu leczenia (*non-adherence*) określono, jako pominięcie przyjęcia leku lub zmiana jego dawki na cztery tygodnie przed wypełnieniem kwestionariusza.

12.2.1. GAP (*Devonshire 2011*[4])

W publikacji *Devonshire 2011* przedstawiono informacje pochodzące z programu GAP (*Global Adherence Project*) przeprowadzonego na terenie 22 krajów (173 ośrodki): Argentyny, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Kanady, Czech, Danii, Francji, Niemiec, Iranu, Irlandii, Izraelu, Włoch, Meksyku, Holandii, Portugalii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Wenezueli.

W ramach programu włączono 2648 pacjentów, z czego dla 2566 chorych było możliwe przeprowadzenie analizy danych. W grupie znalazło się 764 (29,8%) pacjentów przyjmujących IFN β -1a (domięśniowo), 245 (9,5%) IFN β -1a 22 μ g (podskórnice), 511 (19,9%) IFN β -1a 44 μ g (podskórnice), 571 (22,3%) IFN β -1b oraz 475 (18,5%) GA. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 31 miesięcy, a 75% chorych przestrzegało zasad terapii. Kobiety stanowiły 73% populacji badanych.

W ramach programu obok oceny przestrzegania zasad leczenia, chorzy wypełniali kwestionariusz MusiQoL (*MS International Quality of Life*) dotyczący oceny jakości życia, natomiast w krajach posługujących się językiem angielskim dodatkowo w celu oceny funkcji poznawczych przeprowadzono krótką ankietę neuropsychologiczną MSNQ (*MS Neuropsychological Screening Questionnaire*).

W grupie GA odnotowano niższy czas trwania leczenia (mediana 27,0 vs 31,0 miesięcy w grupie ogółem).

Tabela 84.
Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (GAP)[4]

Wskaźnik przestrzegania zasad leczenia, %	IFNβ-1a i.m. N=764	IFNβ-1a 22 μg s.c. N=245	IFNβ-1a 44 μg s.c. N=511	IFNβ-1b N=571	GA N=475	Ogółem N=2566
Ocena ogółem, %	85	78	73	70	66	75

Najwyższy odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia występował w grupie pacjentów stosujących Avonex®, który jest podawany raz w tygodniu. Odsetek pacjentów przyjmujących Copaxone® w obserwowanym okresie wynosił 66% i był niższy niż odsetek *adherence* w populacji pacjentów z RRMS ogółem.

W tabeli przedstawiono przyczyny *non-adherence* w poszczególnych grupach pacjentów.

Tabela 85.
Najczęstsze powody nieprzestrzegania zasad leczenia* – wizyta wyjściowa (GAP) [4]

Powody nieprzestrzegania zasad leczenia-wizyta wyjściowa, %	IFNβ-1a i.m. N=114	IFNβ-1a 22 μg s.c. N=55	IFNβ-1a 44 μg s.c. N=139	IFNβ-1b N=174	GA N=161	Ogółem N=643
Zapominanie	21,1	67,3	49,6	57,5	57,8	50,2
Zmęczenie przyjmowaniem zastrzyków	16,7	21,8	23,7	19,0	21,1	20,4
Inne	26,3	9,1	15,8	14,9	17,4	17,3
Zmęczenie	14,5	12,2	16,1	11,2	14,5	14,5
Objawy grypopodobne	28,9	7,3	16,5	10,9	2,5	12,9
Ból w miejscu iniekcji	5,3	10,9	16,5	10,3	13,7	11,7
Ból głowy	19,3	7,3	15,1	8,0	3,1	10,3
Niewygodny/trudny schemat podawania	10,5	7,3	10,1	10,3	8,1	9,5
Lęk związany z wstrzyknięciem	14,0	12,7	9,4	4,6	10,6	9,5
Reakcja skórna	2,6	14,5	12,2	6,9	11,8	9,2
Oslabienie	14,0	3,6	7,2	6,9	5,0	7,5
Depresja	7,0	3,6	10,1	4,0	3,7	5,8

* W tabeli przedstawiono powody dotyczące > 5% pacjentów ogółem.

Wśród najczęstszych powodów nieprzestrzegania zaleceń pacjenci w grupie ogółem (jak również w grupie GA) wymieniali zapominanie oraz zmęczenie przyjmowaniem zastrzyków.

Dane na temat oceny jakości życia przedstawiono głównie dla populacji pacjentów ogółem, i wykazano, że pacjenci przestrzegający zaleceń wykazują lepszą jakość życia ($p < 0.05$) oraz mniej objawów neuropsychologicznych niż pacjenci nie przestrzegający dyscypliny terapeutycznej.

Zaobserwowano również, że przestrzeganie zasad leczenia jest częstsze u pacjentów z krótszym czasem trwania choroby oraz czasem leczenia ($p < 0,001$) i jest bardziej prawdopodobne u kobiet.

12.2.2. GAP Hiszpania (Arroyo 2010 [2], Arroyo 2011[3])

W ramach programu GAP (*Global Adherence Project*) na terenie Hiszpanii włączono do obserwacji 254 pacjentów, którzy wyrazili na to zgodę w formie pisemnej. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 28 miesięcy, a 70,4% chorych stanowiły kobiety. Program obejmował ocenę stopnia przestrzegania zasad leczenia (*adherence*) dla leków: Avonex®, Rebif®22, Rebif®44, Betaferon®, Copaxone®. Ocena w pierwszym roku (V1) dotyczyła 142, a w drugim roku (V2) 131 pacjentów.

Znaczące różnice w charakterystyce wyjściowej odnotowano w grupie: Copaxone®-niższy średni wiek pacjentów (średnia 35,1 vs 37,9 lat w grupie ogółem), czas trwania leczenia (mediana 15,0 vs 28,0 miesięcy w grupie ogółem); Rebif®44-krótszy czas trwania leczenia (mediana 24,0 msc); Betaferon®-dłuższy czas trwania leczenia (mediana 45,0 msc).

Dla całej grupy przestrzeganie zasad leczenia dotyczyło w momencie wyjściowym 85,4% oraz 82,4% pacjentów w drugim roku obserwacji.

Tabela 86.
Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (GAP Hiszpania)[2, 3]

Wskaźnik przestrzegania zasad leczenia, %	Avonex® N=56	Rebif®22 N=43	Rebif®44 N=54	Betaferon® N=49	Copaxone® N=52	Ogółem N=254
Ocena wyjściowa	96,4	79,1	79,6	87,8	82,7	85,4
Ocena V1	93,9	66,7	87,8	90,9	77,8	86,6
Ocena V2	87,5	80	77,8	85,2	80	82,4

Najwyższy odsetek pacjentów, którzy nie odstępowali od przestrzegania schematu leczenia występował w grupie pacjentów stosujących Avonex®, który jest podawany jedynie raz w tygodniu. Odsetek pacjentów przyjmujących Copaxone® zgodnie z wymaganiami w obserwowanym okresie wynosił około 80% (77,8%-82,7%) i w roku drugim był zbliżony do stopnia *adherence* dla pacjentów przyjmujących terapie DMT ogółem.

W drugim roku obserwacji 30,3% ogółu pacjentów kontynuowało leczenie danym lekiem. Najwyższy odsetek pacjentów pozostał przy leczeniu Avonex® (43%), najmniej chorych kontynuowało leczenie Rebif®22 (17,5%), natomiast Copaxone® (podobnie jak Rebif®44) przyjmowało nadal 26,7% pacjentów.

W tabeli przedstawiono przyczyny *non-adherence* w poszczególnych grupach pacjentów.

Tabela 87.
Najczęstsze powody nieprzestrzegania zasad leczenia – wizyta wyjściowa (GAP Hiszpania) [2, 3]

Powody nieprzestrzegania zasad leczenia-wizyta wyjściowa, %	Avonex® N=56	Rebif®22 N=43	Rebif®44 N=54	Betaferon® N=49	Copaxone® N=52
Zapominanie	-	16,3	11,1	12,2	13,5
Czynniki związane z iniekcją leku	3,6	4,7	7,4	4,1	11,6
Objawy grypopodobne	-	-	-	2	1,9

Powody nieprzestrzegania zasad leczenia-wizyta wyjściowa, %	Avonex® N=56	Rebif®22 N=43	Rebif®44 N=54	Betaferon® N=49	Copaxone® N=52
Oslabienie	-	-	-	2	1,9
Depresja	-	-	1,9	2	-
Zmęczenie	-	-	-	2	1,9
Niezebranie lekarstwa	-	-	3,7	-	-
Nieodczuwanie potrzeby zastrzyku	-	2,3	-	-	-
Brak pomocy przy przyjmowaniu leku	1,8	-	-	-	-
Brak przekonania o korzyściach z leczenia	-	-	-	-	1,9

Wśród najczęstszych powodów nieprzestrzegania zaleceń pacjenci wymieniali w trakcie wizyty wyjściowej – zapominanie (wyjątek stanowiła grupa chorych stosująca Avonex®), a następnie w kolejności grupę powodów związanych z iniekcją leku tj. zmęczenie dokonywaniem samodzielnych iniekcji, reakcje skórne, strach przed igłami, ból w miejscu iniekcji, brak motywacji oraz brak pomocy w iniekcji.

W czasie kolejnych wizyt (V1 i V2) pacjenci podkreślali, że przeszkody stanowią czynniki związane z iniekcją leku (V1-89,5%; V2-72%) oraz zapominanie (V1-42,1%; V2-32%). Po dwóch latach obserwacji dominowało zmęczenie dokonywaniem iniekcji (28%).

Pacjenci zapytani w czasie wizyty 2. o to by ocenić wg 5-punktowej skali czynniki związane z terapią, najbardziej podkreślali, że stosowanie leczenia opóźnia postęp choroby (4,61) i występowanie ognisk chorobowych (4,5), wagę przywiązywali również do sposobu w jaki lek działa (4,3) i niezależności, jakiej doświadczyli dzięki stosowanej terapii (4,1).

W oparciu o wyniki ankiet przeprowadzonych wśród neurologów przestrzeganie zasad leczenia odnosiło się w punkcie wyjściowym 87,3% oraz 79,7% pacjentów w drugim roku obserwacji. Dla leku Copaxone® odsetki były równie odpowiednio 86,5% oraz 71,1%.

Wśród czynników związanych z leczeniem, wpływających negatywnie na przestrzeganie zasad leczenia, neurologi podkreślali występowanie nowych rzutów choroby (66,8%). W przypadku leku Copaxone® czynnikami najbardziej wpływającymi na *adherence* była według nich częstość przyjmowania leku (81,4%), zmęczenie leczeniem (74,2%) oraz występowanie rzutów choroby (67,2%).

12.3. Halpern 2011 [5]

Przedmiotem retrospektywnego badania *Halpern 2011* była ocena dyscypliny terapeutycznej w długim okresie czasu wśród pełnoletnich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym rozpoczynających terapię i.m. IFN β -1a (N=2,305), s.c. IFN β -1a (N=1,211), IFN β -1b (N=894) lub GA (N=2,270) w okresie pomiędzy 01.01.2000 – 02.01.2008. Pacjenci (N=6,680) byli zarejestrowani w bazie danych będącej częścią planu zdrowotnego na terenie Stanów Zjednoczonych. Chorzy podlegali obserwacji na 6 msc przed rozpoczęciem leczenia DMTs oraz 12-36 później.

Ocena przebiegała przy użyciu wskaźnika MPR (ang. *medication possession ratio*) określającego proporcję dni, w których pacjent przestrzegał dyscypliny terapeutycznej. Współczynnik przyjmowania leku (MPR) o wartości równej lub większej niż 0,80 określał *adherence*. Trwałość terapii (*persistence*) była zaburzona w przypadku wystąpienia 60-dniowej przerwy w leczeniu lub też braku potwierdzenia kontynuowania leczenia w okresie obserwacji (np. brak realizacji recepty przez okres minimum 60 dni).

Tabela 88.
Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (*Halpern 2011*)[5]

Oceniany parametr	IFN β -1a i.m. N=2,305	s.c. IFN β -1a N=1,211	IFN β -1b N=894	GA N=2,270
Pacjenci z MPR \geq 0,80, %	62,3	58,5	52,2	55,4
Pacjenci, którzy przegrali terapię (>60 dni), %	53,8	54,7	54,9	54,1

W grupie pacjentów przyjmujących octan glatirameru ponad połowa chorych przestrzegała dyscypliny terapeutycznej. Jeśli chodzi o pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 60-dniowa przerwa w leczeniu, odsetek w grupie GA wynosił 54,1% i był bardzo zbliżony do pozostałych grup.

Obliczony za pomocą regresji liniowej (względem grupy IFN β -1a i.m.) znamieny statystycznie iloraz szans wystąpienia *adherence* w grupie GA i wynosił 0,749 (95% CI 0,665-0,844) i był wyższy niż w grupie IFN β -1b (OR 0,656) a niższy niż w grupie s.c. IFN β -1a (OR 0,829). W przypadku HR obliczonego dla *persistence*, nie otrzymano znamienych różnic dla grupy GA (jak i IFN β -1b).

12.4. CAIR Study (Jongen 2011)[6]

W chwili obecnej udostępniono jedynie protokół z prospektywnego, internetowego badania *CAIR* przeprowadzonego w populacji pacjentów z RRMS stosujących octan glatirameru. Przedmiotem badania jest ocena *adherence* w kontekście specyficznych dyscyplin opieki, jak również w kontekście sytuacji socjoekonomicznej, opieki medycznej, przebiegu choroby, leczenia i cech samego pacjenta.

Badacze zaznaczają, że rola samooceny pacjenta ma znaczenie w przypadku stosowania octanu glatirameru. Wpływ edukacji pacjenta jak również zapewnienia optymalnego wsparcia jest natomiast istotny w punktu widzenia przestrzegania dyscypliny terapeutycznej generalnie.

W publikacji *Jongen 2011* zamieszczono informacje, których źródłem jest osobista komunikacja z firmą TEVA w Holandii. W oparciu o to doniesienie retrospektywna analiza danych dotyczących stosowania GA w Holandii (2003-2005) wskazuje na 23,9% rezygnacji z leczenia w ciągu pierwszego roku leczenia. W związku z rozpoczęciem w maju 2006 programu wsparcia pacjentów o nazwie *Care4MS*, w który zaangażowano wyspecjalizowane pielęgniarki, w kolejnych latach (2007-2009) odsetek rezygnacji zmalał po 12 miesiącach do 17%.

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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 text block]

[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]	[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]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]



14. PODSUMOWANIE

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

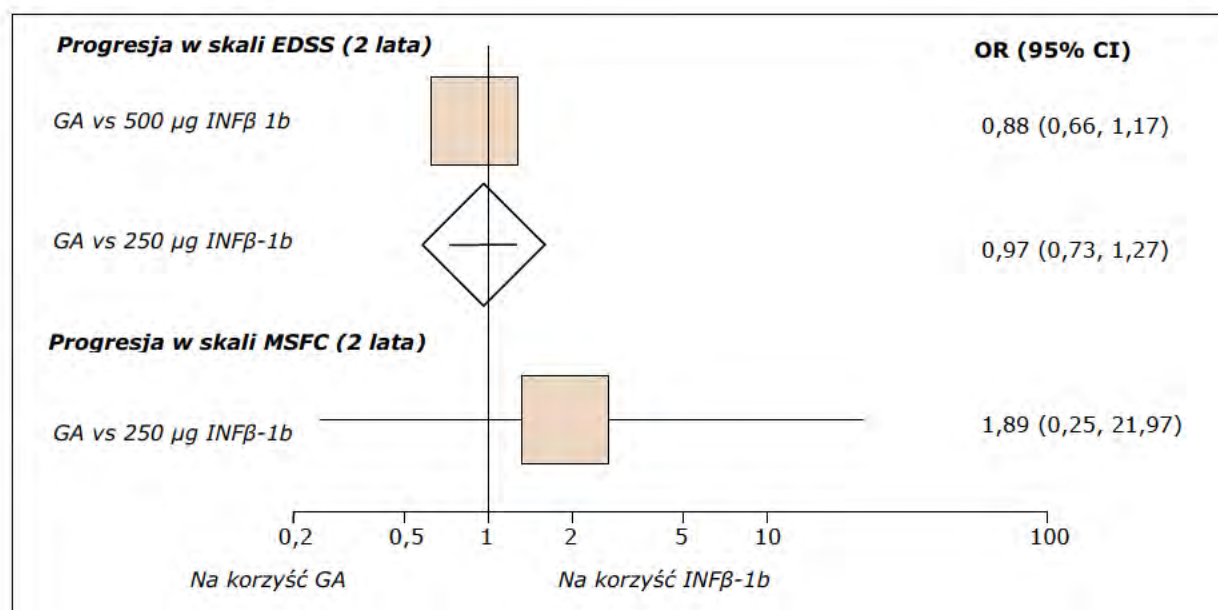
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne, wielośrodkowe badania kliniczne (*BEYOND*, *BECOME*) z randomizacją (podtyp II A) oraz pojedynczym zaślepieniem. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Analiza skuteczności klinicznej

Porównanie skuteczności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1b obejmowało między innymi analizę progresji niepełnosprawności w skali EDSS i MSFC na podstawie badań *BEYOND* oraz *BECOME*. Nie wykazano istotnych statystycznie

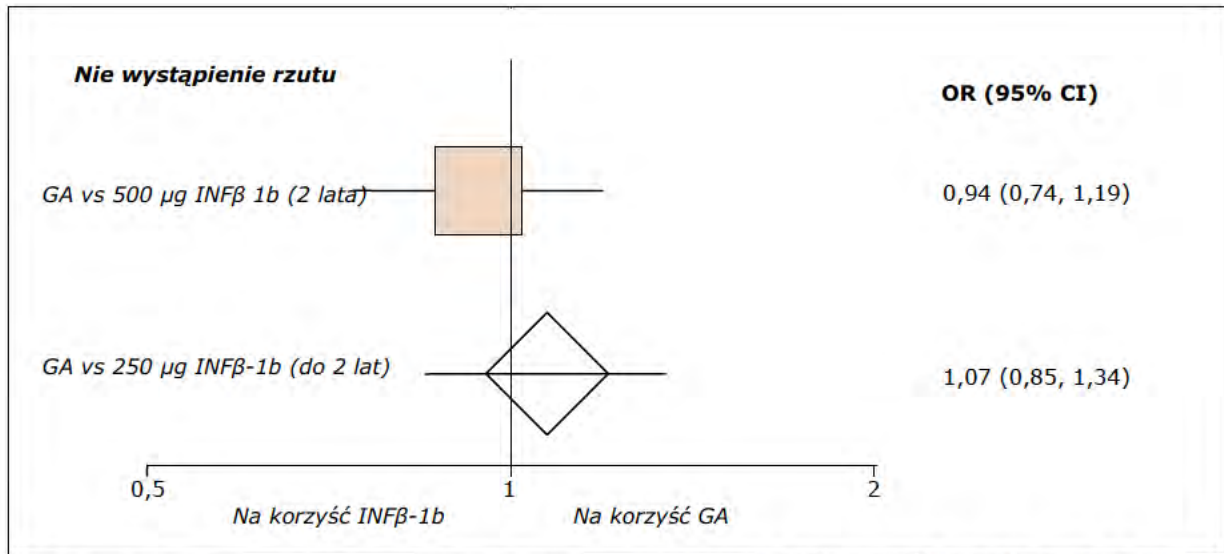
Ocenianą interwencje stanowił octan glatirameru w dawce 20 mg, komparatorami były interferon beta-1b w dawce 250 µg (*BEYOND*, *BECOME*) oraz interferon beta-1b w dawce 500 µg (*BEYOND*). Okres leczenia w obydwu badaniach wynosił 2 lata.

różnic w szansie wystąpienia progresji w żadnej ze skal, zarówno dla porównania glatirameru z interferonem beta-1b w dawce 250 µg jak i w dawce 500 µg.



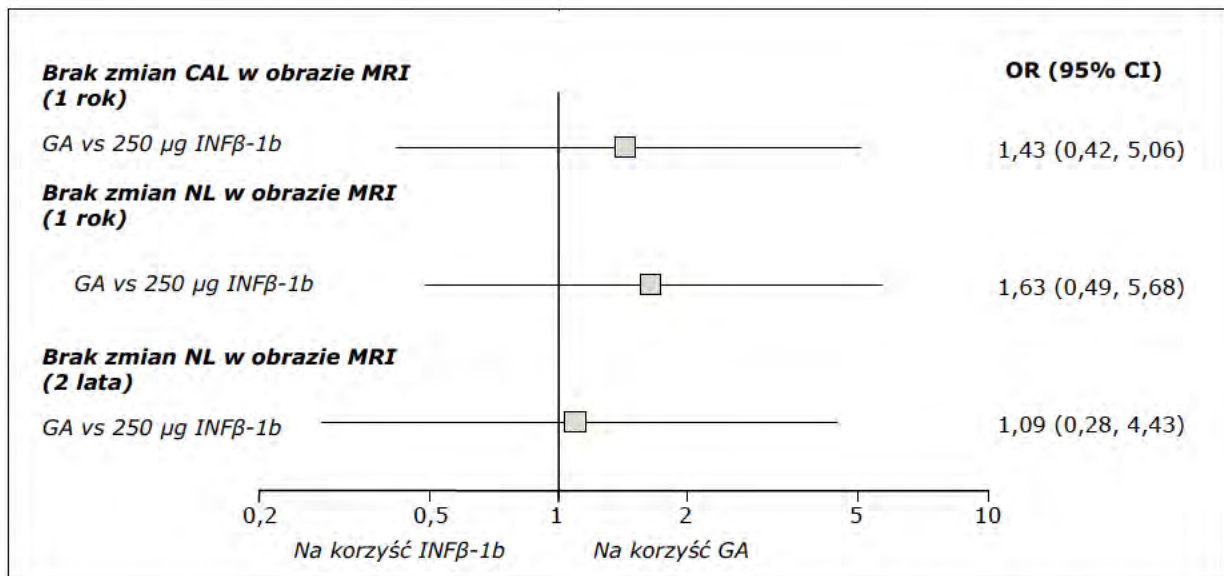
Hazard względny wystąpienia pierwszego rzutu choroby wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Dla porównania 500 µg IFNβ-1b vs GA hazard względny wynosi 0,98 (95% CI: 0,82; 1,18), dla porównania IFNβ-1b 250 µg vs GA, HR jest równy 1,06 (95% CI: 0,89; 1,26).

Nie odnotowano również znamiennej statystycznie różnicy między interwencjami w rocznym wskaźniku rzutu. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby w ciągu dwóch lat leczenia był porównywalny dla obu ocenianych interwencji.



Analiza skuteczności porównywanych interwencji obejmowała ocenę stanu pacjenta za pomocą MRI – zmniejszenie objętości zmian (aktywnych oraz ulegających wzmocnieniu gadolinem), średnią liczbę zmian oraz brak nowych zmian w obrazie MRI. Wykazano porównywalną skuteczność obu interwencji pod względem zmniejszania objętości zmian oraz

zapobiegania występowaniu nowych zmian w obrazie MRI. Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 była znacznie niższa w grupie leczonej interferonem beta-1b (3,3) w dawce 500 µg ($p=0,0009$) oraz w dawce 250 µg ($p=0,011$) w porównaniu do osób przyjmujących octan glatirameru (4,6) w 2-letnim okresie obserwacji. Zmiana ta nie jest jednak istotna klinicznie.



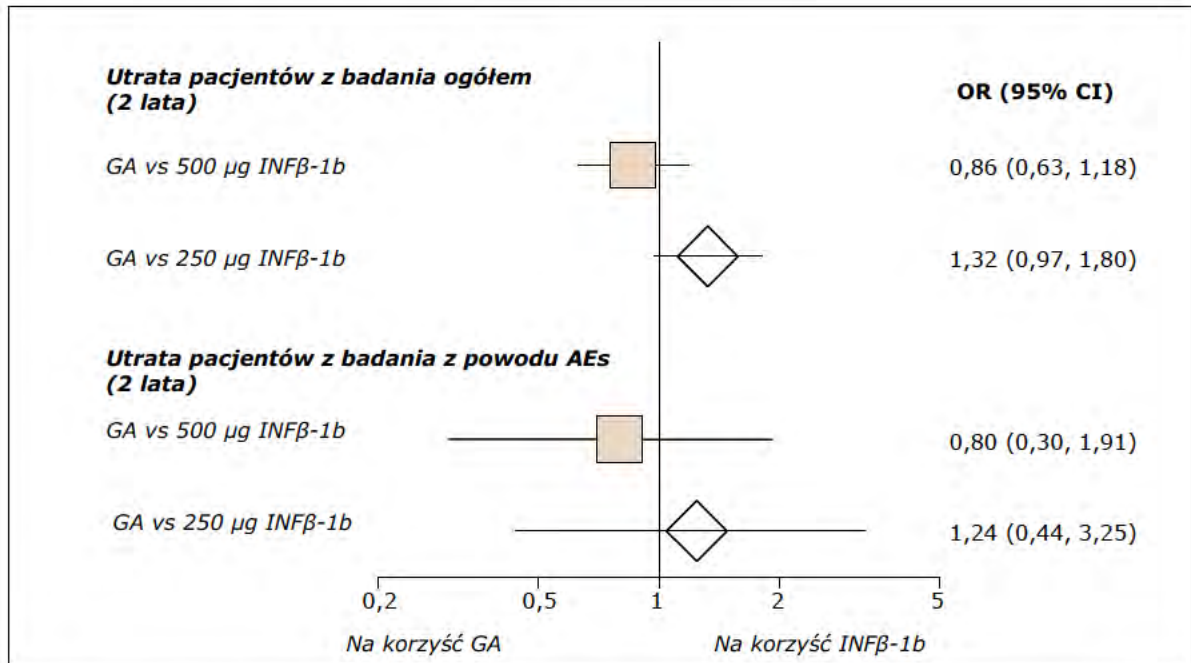
Ocena *compliance* w ramach protokołu MRI w badaniu BECOME wykazała, że u około 80% pts

w obu ramionach terapeutycznych wykonano ≥ 13 miesięcznych skanów przez okres 2 lat trwania próby.

Bezpieczeństwo

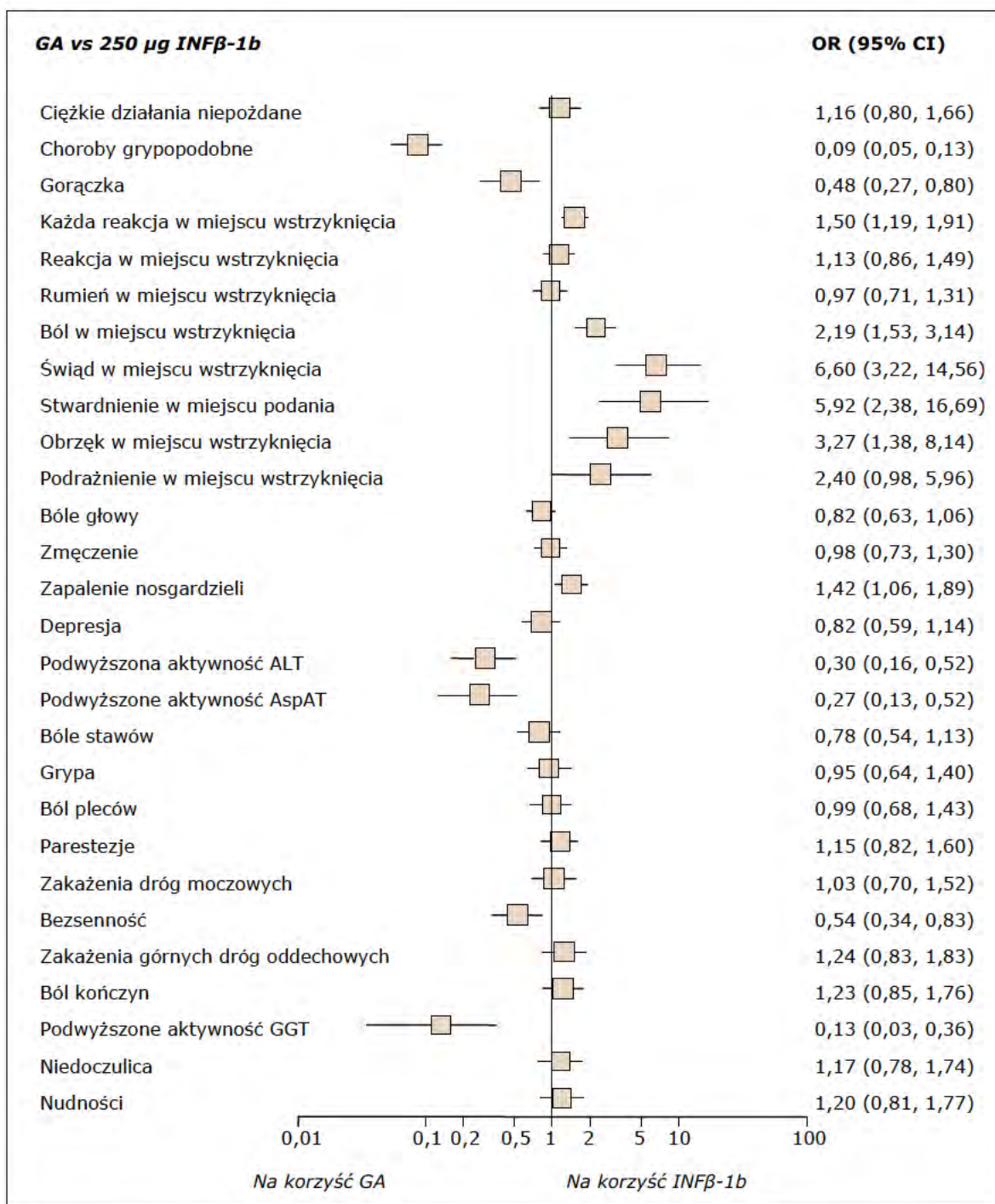
Porównanie bezpieczeństwa stosowania glatirameru z interferonem beta-1b w dawce 250µg i 500µg nie wykazało istotnych różnic między interwencjami pod

względem utraty pacjentów z badania oraz rezygnacji z powodu działań niepożądanych (AEs).



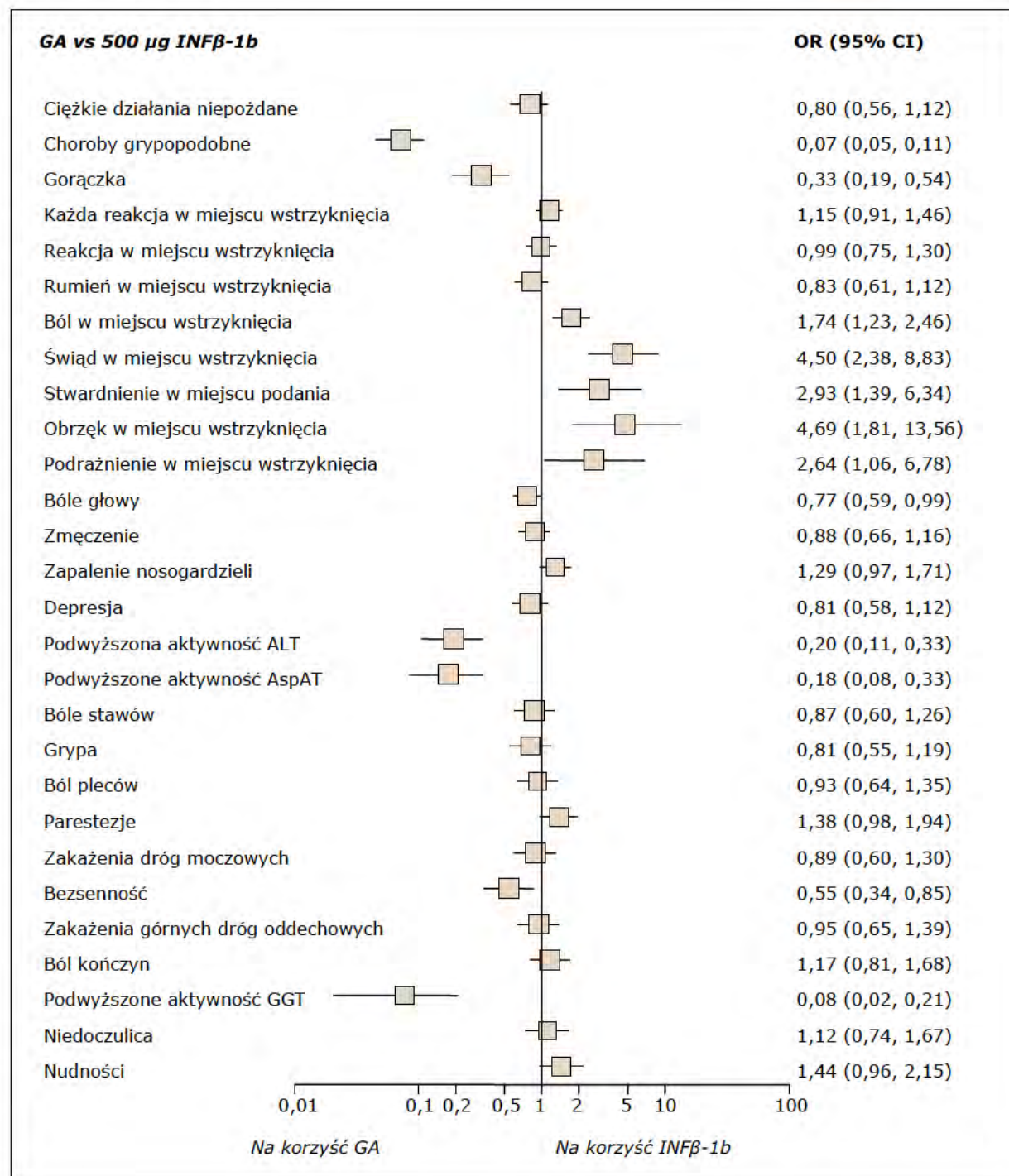
Analiza bezpieczeństwa dla porównania GA vs 250µg INFB-1b wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia: chorób grypopodobnych, gorączki, bezsenności, podwyższonej aktywności ALT, AspAT oraz GGT w grupie interferonu beta-1b w porównaniu

z octanem glatirameru. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia: jakiegokolwiek reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólu, świądu, stwardnienia oraz obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, jak i zapalenie części nosowej gardła było istotnie wyższe w grupie stosującej octan glatirameru (GA).



Analiza działań niepożądanych dla porównania GA vs 500 µg INFβ-1b, dla takich punktów końcowych jak: ból, świąd, stwardnienie, obrzęk oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, wykazała istotnie wyższą częstotliwość występowania ww. AEs w grupie terapeutycznej leczonej octanem

glatirameru w porównaniu do grupy stosującej interferon beta-1b. Dla takich punktów końcowych jak: choroby grypopodobne, gorączka, bóle głowy, bezsenność, podwyższona aktywność ALT, AspAT oraz GGT wyniki były istotne statystycznie na korzyść octanu glatirameru.



Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

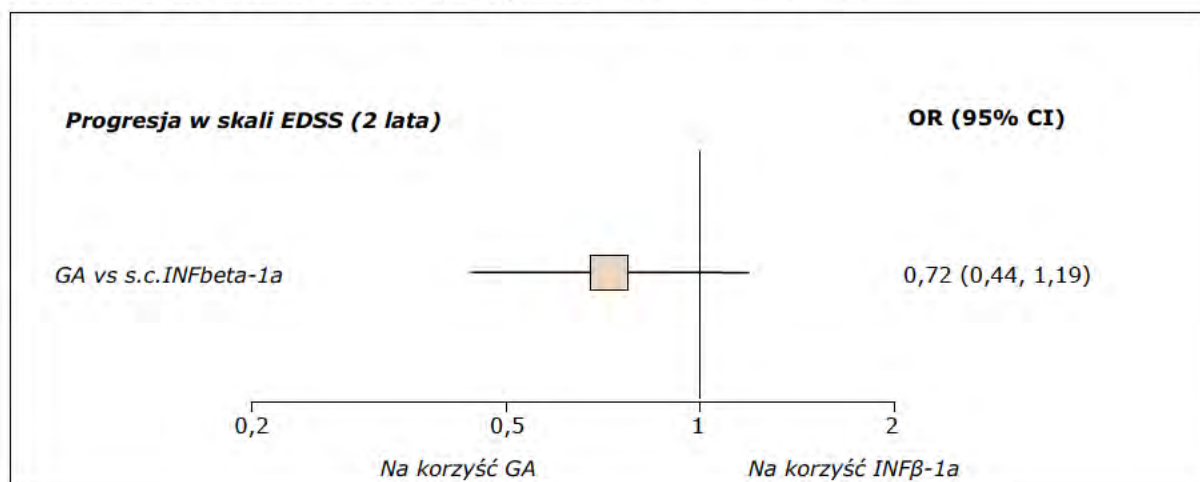
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (podtyp II A) oraz pojedynczym zaślepieniem: wieloośrodkowe badanie *REGARD* oraz jednoośrodkowa próba *Calabrese 2012*. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Analiza skuteczności klinicznej

Porównanie skuteczności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1a obejmowało analizę progresji niepełnosprawności w skali EDSS, czasu do wystąpienia pierwszego rzutu, rocznego wskaźnika rzutów oraz nie wystąpienia rzutu w okresie 2 lat trwania leczenia. Nie wykazano

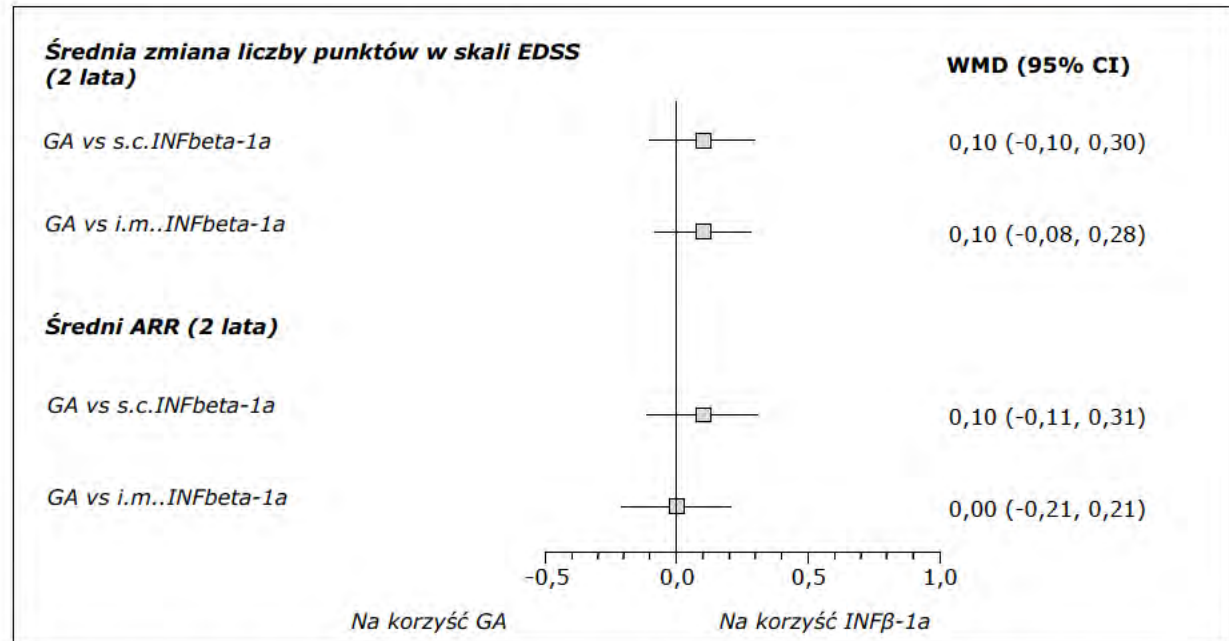
Ocenianą interwencję stanowił octan glatirameru w dawce 20 mg podawany podskórnie raz na dobę, a komparatorami były interferon beta-1a w dawce 44 µg również podawany podskórnie trzy razy w tygodniu oraz interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany domięśniowo raz w tygodniu. Okres leczenia wyniósł 2 lata.

istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych. Obliczony i nieistotny statystycznie iloraz szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł 0,72 (95% CI: 0,44; 1,19).

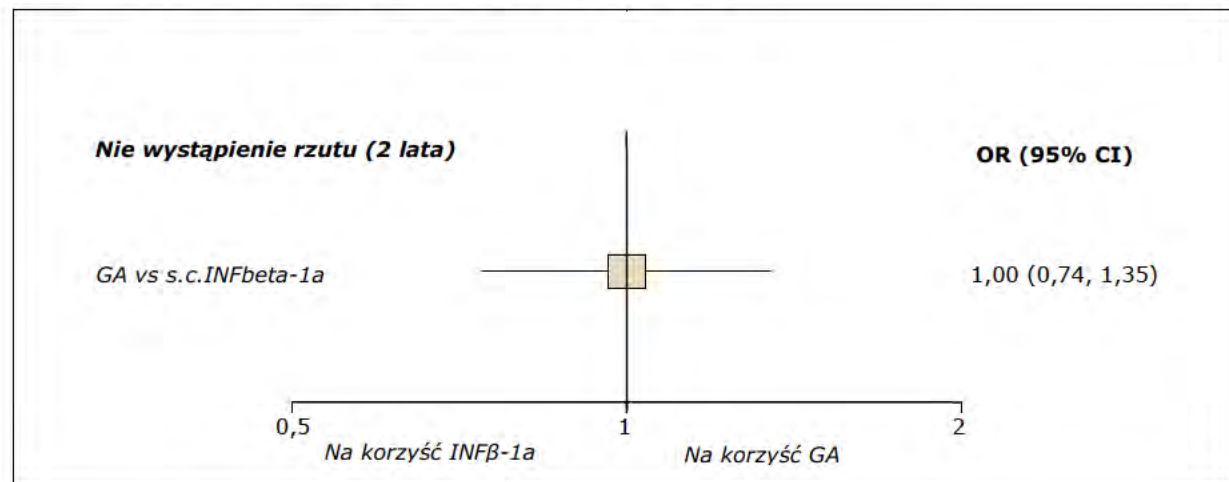


Różnice średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosiły 0,1 zarówno dla porównania GA vs INFβ-1a podawanego podskórnie, jak i domięśniowo, dla 2-letniego okresu obserwacji. Natomiast różnica

średnich zmian ARR wykazuje nieistotne zmiany dla porównania GA vs s.c.INFβ-1a i wynosi 0,1 (95% CI: -0,11; 0,31), natomiast nie wykazuje zmian dla porównania GA vs i.m.INFβ-1a.



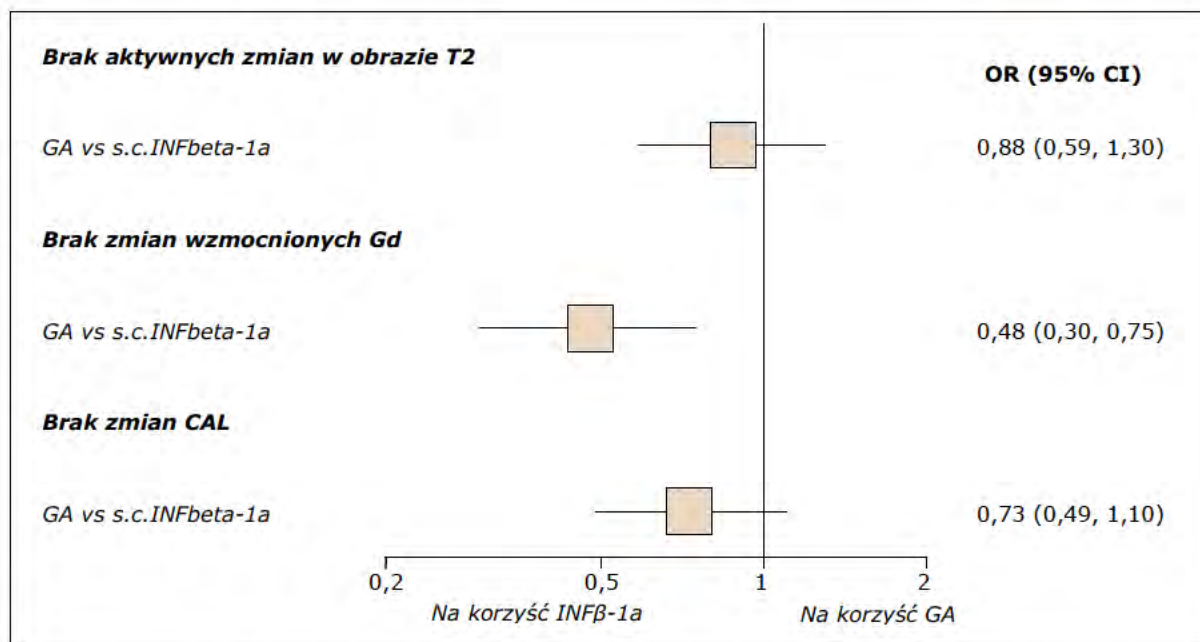
Nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi w szansie nie wystąpienia rzutu choroby w ciągu 2 lat grupami terapeutycznymi (GA vs s.c.INFβ-1a) leczenia..



Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w średnich zmianach objętości aktywnych ognisk demielinizacji w obrazie T2 oraz ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI.

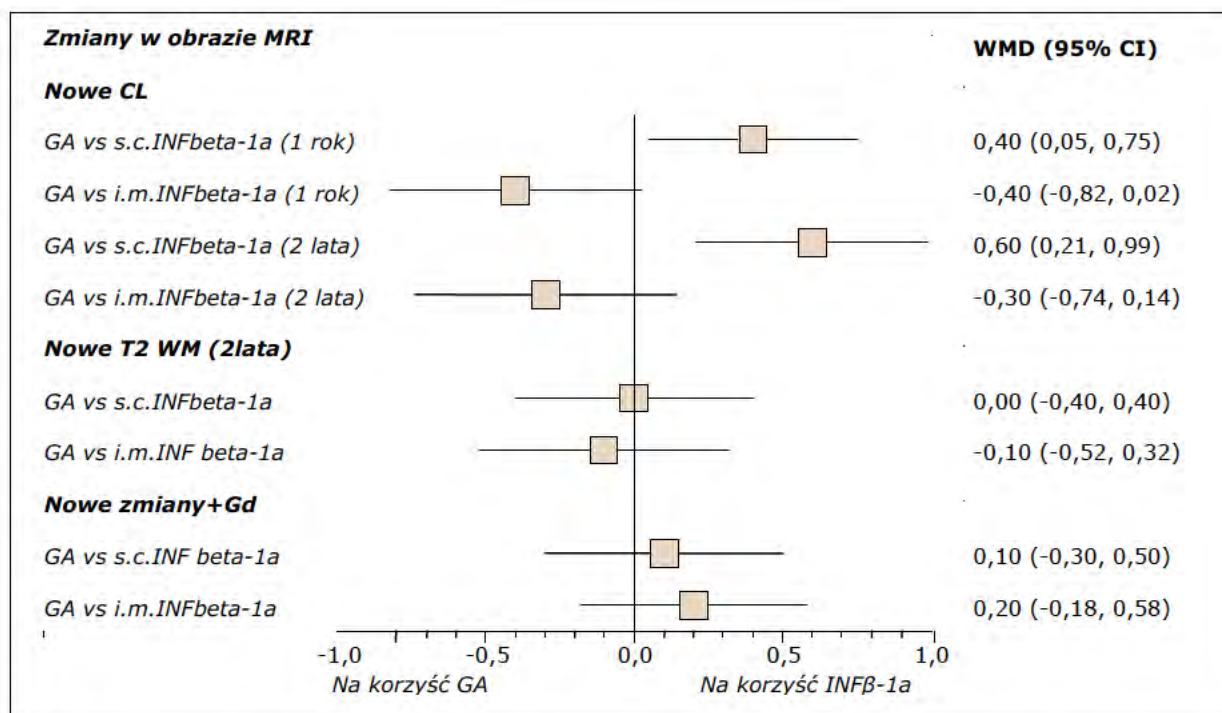
Analiza średniej liczby zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem oraz zmian CAL na pacjenta na skan wykazała istotnie mniejszą skuteczność octanu glatirameru ($p=0,0002$ i $p=0,01$ odpowiednio dla zmian wzmocnionych Gd i zmian CAL). Istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących podskórnie interferon beta-1a wykazał brak zmian wzmocnionych

gadolinem w obrazie MRI. Obliczona korzyść względna jest równa 0,83 (95% CI: 0,74; 0,92). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej glatiramerem stanowi 83% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Na podstawie obliczonego parametru NNH można stwierdzić, że lecząc 8 pacjentów glatiramerem zamiast interferonem beta-1a podawanym podskórnie przez okres 2 lat nie uda się uzyskać braku zmian wzmocnionych gadolinem (na korzyść interferonu beta-1a).



Również obliczone różnice średnich zmian wskazują na istotne statystycznie różnice w wystąpieniu nowych zmian zapalnych w korze na korzyść interferonu beta-1a podawanego podskórnie zarówno dla krótszego okresu obserwacji (1 rok): WMD=0,4 (95% CI: 0,05; 0,75), jak i dłuższego okresu obserwacji (2 lata): WMD=0,6

(95% CI: 0,21; 0,99). Warto dodać, że obliczona różnica średnich zmian w ocenie wystąpienia nowych CL podczas 1 roku obserwacji dla porównania GA z INFβ-1a podawanym domięśniowo znajduje się na pograniczu istotności statystycznej (w kierunku na korzyść octanu glatirameru): WMD=-0,4 (95% CI: -0,82; 0,02).



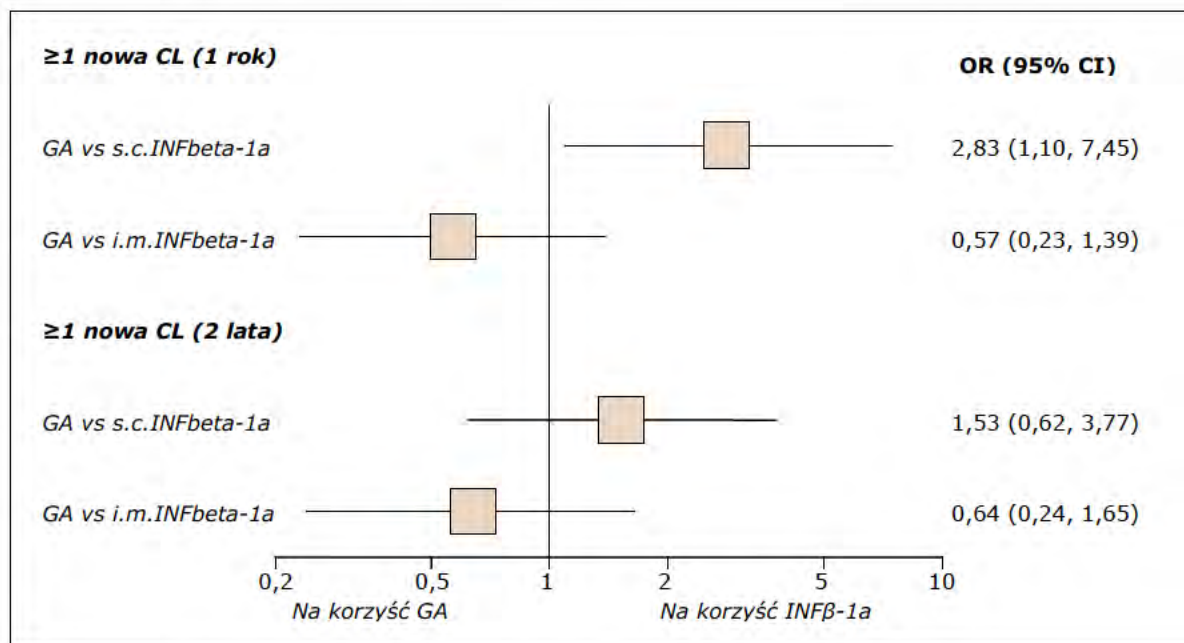
Odsetki pacjentów z co najmniej 1 nową zmianą zapalną kory wystąpiły w grupie interferonu beta-1a stosowanego podskórnie, jednak istotne statystycznie

zmiany w obliczonym ilorazie szans tego punktu końcowego wystąpiły jedynie dla rocznego okresu obserwacji na korzyść s.c.INFβ-1a, OR=2,83

(95% CI: 1,1; 7,45). Obliczone ryzyko względne jest równe 1,92 (95% CI: 1,12; 3,41). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego punktu końcowego w grupie leczonej glatiramerem jest 1,92 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Parametr NNH ma wartość 5 (95% CI: 3; 24), dlatego też lecząc 5 pacjentów glatiramerem zamiast interferonem beta-1a

podawanym podskórnie przez okres 1 roku można spodziewać się wystąpienia co najmniej 1 dodatkowej nowej CL (na korzyść interferonu beta-1a).

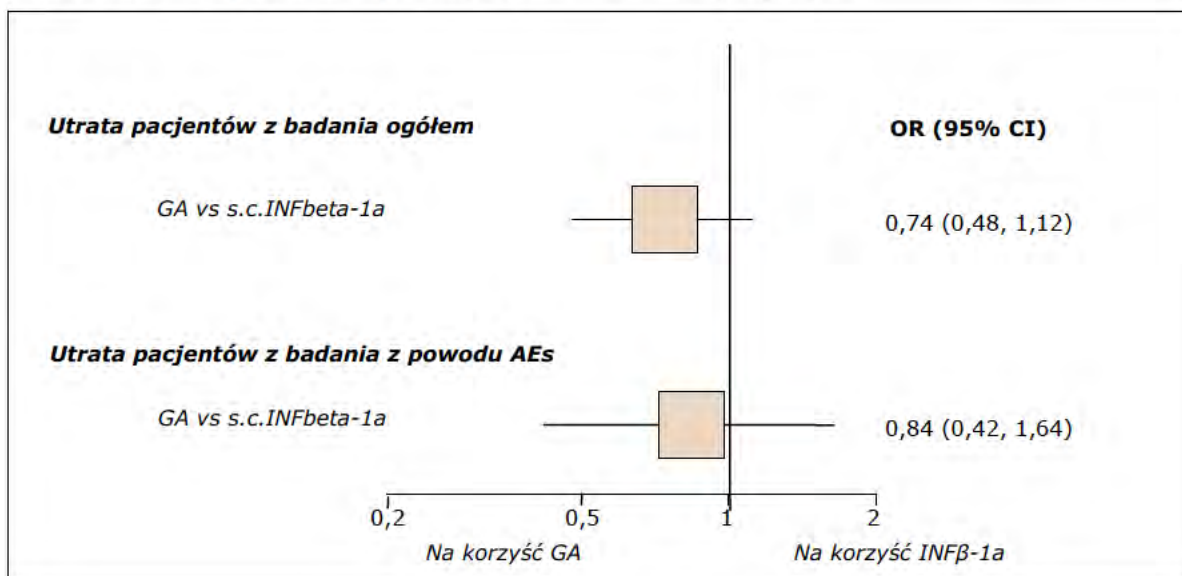
Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z wytycznymi EMA [70] nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi w analizowanych badaniach.



Bezpieczeństwo

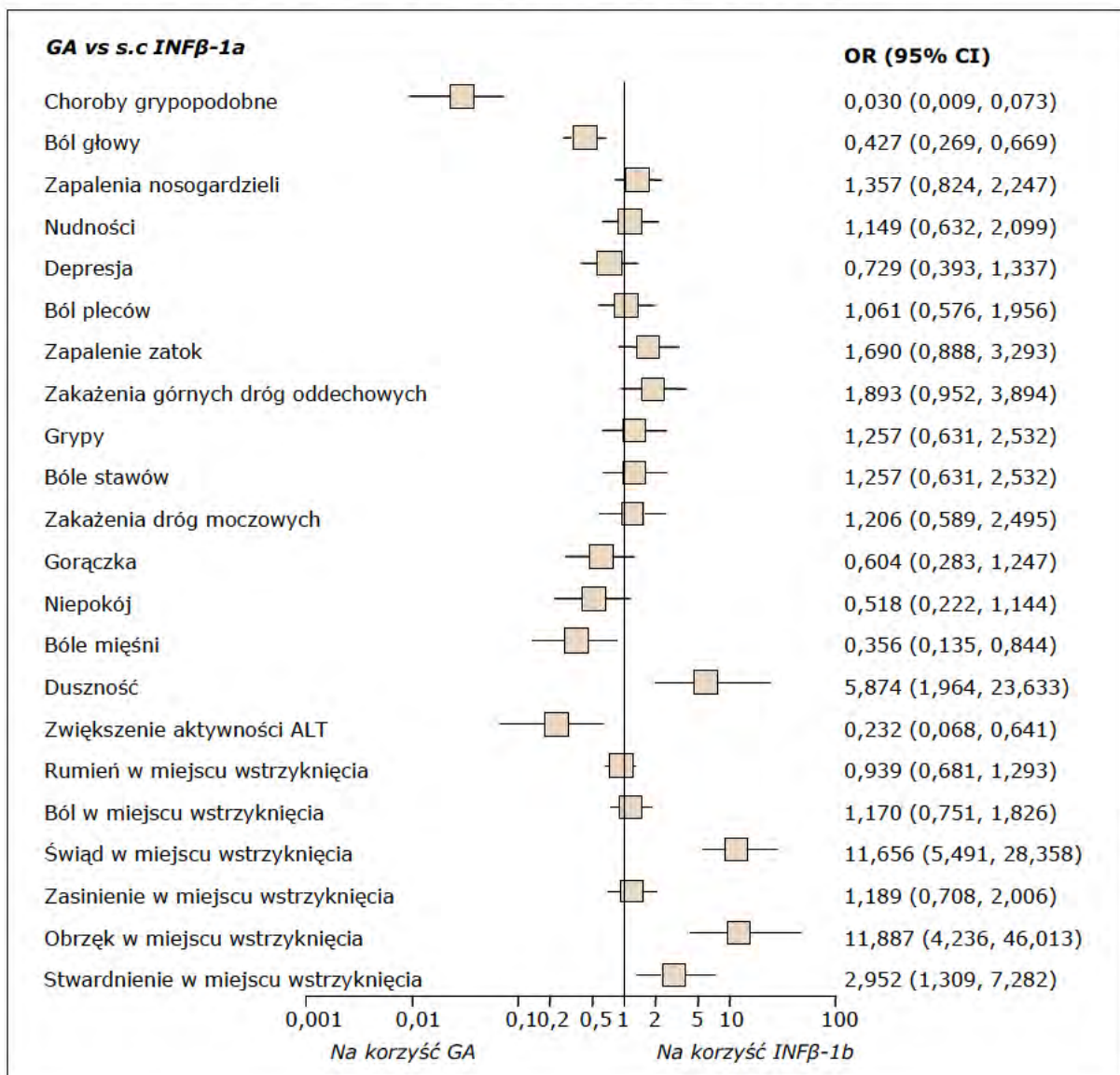
Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a na podstawie badania REGARD nie wykazała istotnych statystycznie

różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych.



Porównanie octanu glatirameru z podskórnie podawanym interferonem beta-1a pod względem częstości występowania działań niepożądanych wykazało, że szansa wystąpienia układowych działań niepożądanych takich, jak: choroby grypopodobne, ból głowy, ból mięśni oraz zwiększenie aktywności

ALT jest wyższa w grupie interferonu beta-1a. Natomiast duszność i natychmiastowa reakcja po wstrzyknięciu oraz lokalne objawy niepożądane takie, jak: świąd, obrzęk oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, znacznie częściej występowały w grupie octanu glatirameru.



Dodatkowe informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazała korzyści terapii zarówno w krótkim jak i w długim okresie, a obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Terapię

postrzega się jako bezpieczną i dobrze tolerowaną w praktyce codziennej.

RCT z placebo

Zidentyfikowano trzy randomizowane próby kliniczne z grupą kontrolną placebo [01-9001/9001E (US Pivotal Trial), 9003

(Canadian/Europe Glatiramer Acetate Study Group).

W badaniu 01-9001E potwierdzono, że terapia GA wpływa pozytywnie na stan zdrowia pacjentów i prowadzi do redukcji wskaźnika rzutów choroby, oddalenia w czasie ich wystąpienia, a także redukcji niepełnosprawności w ocenie skalą EDSS. W badaniu 9003 wykazano istotne ograniczenie występowania zwiększonych zmian w obrazie T1 po podaniu kontrastu oraz odnotowano znamienne mniejszy skorygowany wskaźnik rzutów choroby. W przypadku analizy bezpieczeństwa najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz zestaw objawów określony jako natychmiastowa reakcja po podaniu leku. Wymienione objawy na ogół przemijały samoistnie i nie wymagały leczenia.

Długi horyzont czasu

Do analizy wybrano 3 badania z pacjentami RRMS: Debouvierie 2007 (3,5 – 8 lat), Miller 2008 (compassionate-use; do 22 lat), Sindic 2005 (średnio 5,8 roku). W Debouvierie 2007 zachowano u pacjentów niski wskaźnik rzutów oraz niesprawności w skali EDSS. Działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów i w 81,0% były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz u 49,3% natychmiastowe reakcje po podaniu leku (układowe). Wystąpienie działań niepożądanych, było powodem rezygnacji z badania w 4,9%. W Miller 2008 odsetek pacjentów, u których ocena w skali EDSS była stabilna lub u których nastąpiła poprawa stanowił 57%. Ponad połowa pacjentów w trakcie leczenia doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia, a spośród 4 pacjentów wystąpiła lipoatrofia. W Sindic 2005 odnotowano dobry stan sprawności ruchowej w skali EDSS oraz AI, a chorzy stabilni lub, u których nastąpiła poprawa sprawności stanowi zdecydowaną większość. Pośród 83% chorych nie odnotowano działań niepożądanych w czasie 6 msc przed końcem obserwacji. Pozostałe 17% chorych zgłaszało działania niepożądane charakterystyczne dla octanu glatirameru. Dodatkowo zwrócono uwagę na długoterminowe wyniki z badań US Pivotal Trial (5-7 lat w podziale na grupy pierwotnie przyjmujące PL oraz GA oraz 15 lat jako łączna analiza pacjentów,

którzy przyjęli ≥ 1 dawkę GA) oraz European/Canadian GA Study Group (ponad 5 lat). W badaniu US Pivotal Trial utrzymano niewielki roczny wskaźnik rzutów. W czasie 5-7 lat kuracji progresja choroby nastąpiła u około 40% pacjentów od początku leczonych GA. W ocenie skalą EDSS połowa pacjentów nie doświadczyła zmian sprawności ruchowej w przeciągu kilku lat, a u niecałych 20% stan uległ poprawie. W European/Canadian GA Study Group, nie obserwowano rzutów choroby przez średnio 3,5 roku, a ocena w skali EDSS wskazywała na dobry stan sprawności ruchowej. Natomiast pogorszenie względem początkowej fazy badania, następowało u około 1/3 pacjentów. W długofalowej ocenie bezpieczeństwa (US Pivotal Trial) nie wyróżniono specyficznych działań niepożądanych ujawniających się dopiero na skutek długiego podawania GA. Działania niepożądane, które uważano za związane z leczeniem były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego: reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy z związane natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu.

Jakość życia

Obserwacyjne badanie Jongen 2010 (RRMS) wykazało wśród pacjentów wcześniej niepoddanych terapii immunomodulującej/immunosupresyjnej większy odsetek chorych, którzy ukończył 12 msc okres badania w porównaniu do uprzednio leczonych INFB. Większa średnia zmiana na korzyść wspomnianej grupy była wyrażona również w skali LMS-QoL (po 6 msc i 12 msc), co było zbieżne z większym spadkiem odczuwania zmęczenia (ocena w skali FIS ang. *Fatigue Impact Scale*). W badaniu Metz 2004 (głównie RRMS; GA 61%; INFB 39%) na skutek 6 msc leczenia w grupie GA zaobserwowano większy odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa ogółem w skali FIS jak również w poszczególnych domenach. W naturalistycznym, 12 msc badaniu Ziemssen 2008 (RRMS; brak wcześniejszej terapii immunomodulującej) leczenie przyniosło poprawę w skali MFIS oraz skali VAS. Spośród pacjentów objętych analizą 72,9% osób było aktywnych zawodowo, a odsetek pacjentów, których nieobecność w pracy wyniosła powyżej 1 dnia w ciągu 3 msc przed włączeniem do badania, zmalał o połowę.

[REDACTED]

Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance)

W programie PACO (de Oliveira 2008) przerwanie leczenia w grupie GA dotyczyło 10% chorych (okres 3 lat). Wśród najczęstszych powodów wyróżniono: sugestię lekarza (5%), samodzielną decyzję pacjenta (2%) oraz inne niż poważne działania niepożądane (2%).

W międzynarodowym (22 kraje) projekcie *Global Adherence Project* (Devonshire 2011) (mediana leczenia 27 msc), *adherence* dotyczyło 66% pacjentów stosujących GA. Wśród najczęstszych powodów *non-adherence* pacjenci w grupie ogółem jak również w grupie GA, wymieniali zapomnienie oraz zmęczenie przyjmowaniem zastrzyków. W programie GAP w Hiszpanii (mediana leczenia 28 msc) *adherence* był równy 80% (77,8%-82,7%) i w 2. roku był zbliżony do *adherence* grupy DMTs ogółem. Wśród najczęstszych powodów *non-adherence* wymieniano w trakcie wizyty wyjściowej – zapomnienie, powody związane

[REDACTED]

[REDACTED]

z iniekcją leku tj. zmęczenie dokonywaniem samodzielnych iniekcji, reakcje skórne, strach przed igłami, ból w miejscu iniekcji, brak motywacji oraz brak pomocy w iniekcji. W czasie kolejnych wizyt pacjenci podkreślali, że przeszkody stanowią czynniki związane z iniekcją leku (rok 1. 89,5%; rok 2. 72%) oraz zapomnienie (rok 1. 42,1%; rok 2. 32%). Po 2. latach obserwacji dominowało zmęczenie dokonywaniem iniekcji (28%). Wg neurologów *adherence* dla GA wynosiło w punkcie wyjściowym 86,5% a w 2. roku obserwacji 71,1% pacjentów. W przypadku GA czynnikami najbardziej wpływającymi na *adherence* była wg neurologów częstość przyjmowania leku (81,4%), zmęczenie leczeniem (74,2%) oraz występowanie rzutów choroby (67,2%).

W badaniu Halpern 2011 w grupie pacjentów przyjmujących GA ponad połowa chorych (55,4%) przestrzegała dyscypliny terapeutycznej (wskaźnik przyjmowania leku $MPR \geq 0,80$). Jeśli chodzi, o pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej 60-dniowa przerwa w leczeniu, odsetek w grupie GA wynosił 54,1% i był zbliżony do pozostałych grup (OR vs IFN β -1a i.m. wynosił 0,749 (95% CI 0,665; 0,844)).

W publikacji Jongen 2011 zamieszczono informacje, których źródłem jest osobista komunikacja z firmą TEVA w Holandii. W oparciu o doniesienie retrospektywna analiza danych dotyczących stosowania GA w latach 2003-2005 wskazuje na 23,9% rezygnacji z leczenia w ciągu 1. roku leczenia. W związku z rozpoczęciem w maju 2006 programu wsparcia pacjentów (Care4MS), w który zaangażowano wyspecjalizowane pielęgniarki, w kolejnych latach (2007-2009) odsetek rezygnacji zmalał po 12 msc do 17%

[REDACTED]

15. WNIOSKI

15.1. Porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru z interferonem beta-1a oraz 1b w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru względem interferonu beta-1b oraz interferonu beta-1a wykazała porównywalną skuteczność wszystkich interwencji pod względem zmniejszenia ryzyka rzutu choroby, wystąpienia progresji w skali EDSS oraz rocznego wskaźnika rzutów. Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę: zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą interferonu beta-1b, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem interferonu beta-1a, podawanych podskórnie. Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był natomiast porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi EMA² nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami MRI, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi. Porównanie octanu glatirameru z interferonem beta -1b oraz interferonem beta-1a wykazało zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. W grupie octanu glatirameru częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, z kolei w grupie interferonu objawy grypopodobne.

15.2. Dodatkowe informacje z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wykazała korzyści terapii zarówno w krótkim, jak i w długim okresie, a obserwowane działania niepożądane były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Terapię postrzega się jako bezpieczną i dobrze tolerowaną w praktyce codziennej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

² Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1

16. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [1] oraz z populacją określoną w projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”[2].

Ograniczeniem przeglądu może być brak całkowitej zgodności analizowanej populacji ze zdefiniowaną *a priori* populacją docelową. Do badań *BEYOND*, *REGARD* oraz *Calabrese 2012* włączano pacjentów jedynie z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, podczas gdy w badaniu *BECOME* 14% (250 µg INFβ-1b) i 23% (GA) pacjentów stanowiły osoby z pierwszym zdefiniowanym klinicznie epizodem tzw. CIS (ang. *Clinically isolated syndrome*). We wszystkich badaniach rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej MS opierało się na kryteriach diagnostycznych McDonalda. Do wszystkich badań poza próbą kliniczną *Calabrese 2012* włączano pacjentów, u których w przeciągu ostatniego roku wystąpił co najmniej jeden rzut choroby. Jednak, z drugiej strony włączenie pacjentów z CIS do przeglądów sprawia, że wyniki analizy w większym stopniu odzwierciedlają rzeczywistą praktykę.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Copaxone® [1], octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 20 mg/dobę. Obecnie nie jest wiadomo jak długo pacjent powinien być leczony (decyzja lekarza prowadzącego). W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały octan glatirameru w dawce innej niż określonej w ChPL (np. 10 mg lub 25 mg raz dziennie) zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Dodatkowo, z analizy wyłączono badania: z nieadekwatną populacją, bez aktywnej grupy kontrolnej, inne niż RCT, z nieadekwatnymi punktami końcowymi oraz wtórne i dostępne jedynie w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również krótkie podsumowanie dotyczące stosowania octanu glatirameru w randomizowanych badaniach klinicznych, gdzie grupę kontrolną stanowiło placebo, wykazanie profilu skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (≥ 5 lat) oraz ocenę jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a także pełny profil bezpieczeństwa octanu glatirameru na podstawie aktualnego raportu PSUR. Choć wiarygodność

wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w badaniach randomizowanych.

[REDACTED]

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Copaxone®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ocenianej interwencji był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności GA dokonano w oparciu o wybrane komparatory, umotywowane w analizie problemu decyzyjnego i zgodne z Terapeutycznym Programem Zdrowotnym „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

16.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, progresje choroby, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev.*) [4] efektywność analizowanej interwencji w leczeniu stwardnienia rozsianego oceniono w niniejszym raporcie w oparciu o pierwotne punkty końcowe związane z: progresją choroby (progresja niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC); rzutami choroby (ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu), wtórne punkty końcowe związane z: obrazowaniem MR (objętość zmian, zmniejszenie objętości zmian, średnia liczba zmian, nowe zmiany oraz brak zmian w obrazie MRI); *compliance*, *adherence*;

jakością życia związaną ze zdrowiem oraz parametry bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku (rezygnacje pacjentów z badania oraz działania niepożądane).

Choć autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przedstawienie wyników dla takich punktów końcowych jak zmiany demienilizacyjne wzmacniane gadolinem, nowe oraz powiększające się zmiany w obrazie T2 w celu dokładniejszego przedstawienia skuteczności ocenianej interwencji, zgodnie z ww. wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (w badaniach typu *pivotal*).

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania GA vs INF β -1a analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) nie została zachowana (z wyjątkiem badania REGARD, gdzie analiza ITT nie została zachowana jedynie w ocenie zmian w obrazie MRI oraz działań niepożądanych), natomiast dla porównania GA vs INF β -1b analiza ITT nie została zachowana odnośnie bezpieczeństwa (*BEYOND*) oraz w ocenie progresji niepełnosprawności w skalach EDSS i MSFC (*BECOME*). Nie zachowanie analizy ITT wskazuje na niższą wiarygodność wewnętrzną z uwagi na zachwianie istoty randomizacji.

Istotnym jest fakt, iż w przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy, takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych.

Kwestią, która może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu jest stosowanie przez pacjentów leków dodatkowych. Jedynie w badaniu *BEYOND* autorzy opisali, iż w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych, pacjentom z grupy interferonów podawano ibuprofen lub paracetamol w okresie pierwszych 3 miesięcy trwania badania. W pozostałych badaniach nie zamieszczono informacji o lekach dozwolonych/zabronionych w czasie trwania terapii.

We wszystkich próbach klinicznych poza *Calabrese 2012* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono centralnie, co może sugerować utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu. Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ na jakość otrzymanych wyników są różne definicje punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności, które uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy.

17. DYSKUSJA

17.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla octanu glatirameru nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 pierwotne badania kliniczne (*podtyp II A*) z pojedynczym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy: wieloośrodkowe (*BEYOND, BECOME, REGARD*) oraz jednoośrodkowe (*Calabrese 2012*). W badaniach *BEYOND* oraz *BECOME* bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną octanu glatirameru podawanego podskórnym w dawce 20 mg/d w porównaniu do interferonu beta-1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (w badaniu *BECOME* 19% pacjentów z CIS). W próbie klinicznej *REGARD* i *Calabrese 2012* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru względem interferonu beta-1a w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej MS.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji zidentyfikowano 3 podwójnie zaślepienie badania kliniczne z grupą kontrolną (placebo): [redacted]; *01-9001/9001E (US Pivotal Trial)*; *9003 (European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group)* oraz 3 badania z długim okresem obserwacji: *Debouverie 2007*; *Miller 2008*; *Sindic 2005*. W procesie wyszukiwania odnaleziono również trzy publikacje, których wyniki pozwalały na przedstawienie oceny jakości życia (w tym skal objawów chorobowych, mających znaczący wpływ na jakość życia) wśród pacjentów stosujących octan glatirameru: *Jongen 2010*; *Metz 2004*; *Ziemssen 2008*.

Ze względu na fakt, iż ww próby kliniczne nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, a zawierały istotne informacje z zakresu skuteczności w długim horyzoncie czasowym oraz bezpieczeństwa zostały omówione w dodatkowym rozdziale niniejszego przeglądu.

W procesie identyfikacji odnaleziono trzy opracowania pierwotne, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, dotyczące stosowania octanu glatirameru u pacjentów w wieku od 12 do 18 rż. Badania charakteryzowały się niską wiarygodnością metodologiczną (badanie prospektywne *ITEMS*, opis serii przypadków - *Kornek 2003* oraz badanie retrospektywne typu *open-label* - *Yeh 2010*).

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono dwie niepublikowane randomizowane próby kliniczne: *NCT00176592*; *NCT00202995*, ze względu na brak dostępu do odnalezionych badań, nie została przeprowadzona analiza wyników.

17.2. Wybór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, odnośnie oceny technologii medycznych (HTA) analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów [1].

Zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia Nr 9/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2010 roku substancją czynna finansowana w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Leczenia Stwardnienia Rozsianego jest: interferon beta-1b, interferon beta-1a oraz octan glatirameru. Biorąc pod uwagę że komparatorem ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka jako komparator wybrano interferon beta-1b oraz interferon beta-1a.

17.3. Subpopulacja

Analizowaną w przeglądzie populację stanowili pacjenci pomiędzy 18 a 55/60 rokiem życia, z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald). Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby (wyjątek *Calabrese 2012*), którzy otrzymali od 0 do 5 punktów w skali EDSS.

Zasadnym wydaje się wykonanie analizy w podgrupach pacjentów uwzględniając takie czynniki jak: wiek pacjenta, czas trwania choroby, postać choroby, liczba rzutów choroby w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym w skali EDSS. Czynniki te brane są pod uwagę przy kwalifikowaniu pacjenta do programu terapeutycznego. Autorzy przeglądu nie dysponowali jednak danymi pozwalającymi na wykonanie analizy statystycznej w podgrupach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17.4. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Octan glatirameru wskazany jest w celu zmniejszania częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego oraz w leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* - CDMS).

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W związku z powyższym do analizy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją bezpośrednio porównujące efektywność octanu glatirameru z interferonem beta-1a i interferonem beta-1b w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W badaniu *BECOME* 19% włączonych pacjentów stanowili chorzy w klinicznie izolowanym zespole objawów (CIS).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność octanu glatirameru względem placebo w leczeniu pacjentów z klinicznie izolowanym zespole objawów [4]. Do badania *PreCISe* włączono 243 pacjentów w ramieniu octanu glatirameru i 238 w placebo, okres leczenia wynosił 36 miesięcy. W badaniu wykazano, że stosowanie octanu glatirameru zmniejsza ryzyko rozwoju potwierdzonej klinicznie postaci stwardnienia rozsianego o 45% w porównaniu z placebo. Hazard względny wyniósł 0,55

(95% CI: 0,40; 0,77), $p = 0,0005$. Czas do konwersji do klinicznie jawnej postaci choroby został przedłużony z 336 dni w grupie placebo do 722 dni w przypadku octanu glatirameru. Badanie *PreCISe* nie spełniało jednak kryteriów włączenia i nie zostało uwzględnione w analizie głównej.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano trzy prospektywne badania typu *open-label* (*Fletcher 2002* [5], *Khan 2000* [6], *Khan 2001* [7]) bez randomizacji i zaślepienia porównujące efektywność interferonu β -1a (z wyjątkiem *Fletcher 2002*), interferonu β -1b oraz octanu glatirameru.

W badaniach *Khan 2000* [6] oraz *Khan 2001* [7] czas obserwacji wyniósł odpowiednio: 24, 12 i 18 miesięcy. Badania *Khan 2000* [6], *Khan 2001* [7] zostały zaprojektowane w celu oszacowania skuteczności terapii w praktyce (*real – life situation*), dlatego nie zastosowano randomizacji, zaślepienia ani kontroli z placebo. Obserwacji poddano chorych ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (przynajmniej 1 atak potwierdzony neurologicznie w ciągu ostatnich 2 lat) między 18. a 60. rokiem życia i punktacją w skali EDSS ≤ 4 . Wszyscy uczestnicy badania byli w stanie klinicznie stabilnym na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. W sumie do każdej z prób klinicznych włączono 156 osób. Z badań wynika, iż terapię interferonem beta-1b oraz glatiramerem istotnie obniżają wskaźnik rzutu mierzonego zarówno po 12 miesiącach ($p = 0,002$ i $0,003$), jak i po 18 miesiącach ($p = 0,001$ w obu interwencjach). Badań tych nie włączono do analizy dodatkowej z uwagi na krótszy, niż w analizie głównej okres obserwacji.

Celem badania *Fletcher 2002* [5] była ocena stosowania octanu glatirameru względem interferonu beta-1b w okresie dwóch lat. Niewielkie grupy pacjentów ($N=20$). Grupy badane były porównywalne pod względem wskaźnika rzutów na rok na dwa lata przed badaniem. Znamienne statystycznie spadek średniego wskaźnika rzutów w dwóch latach po ujawnieniu choroby był równy w grupie GA $1,1 \pm 0,6$ ($p=0,0001$), natomiast w grupie INF β -1b $1,2 \pm 0,7$ ($p=0,0001$). W obu badanych grupach nastąpiło pogorszenie niepełnosprawności wyrażone w skali EDSS. Zmiana w grupie GA nastąpiła z $3,3 \pm 1,4$ do $3,8 \pm 1,6$ ($p=0,007$), natomiast w grupie INF β -1b z $3,2 \pm 1,3$ do $3,3 \pm 2,0$ (NS). Dwóch pacjentów z grupy GA zrezygnowało z udziału w badaniu przedterminowo.

W trakcie wyszukiwania zidentyfikowano dwa retrospektywne badania obserwacyjne (*Carra 2003* [8] i *Haas 2005* [9]), które ze względu na zbliżony do analizy głównej okres obserwacji (16 i 24 msc) nie wniosły dodatkowych informacji i nie zostały opisane w Rozdziale 10. Obserwacje dotyczyły pacjentów z RRMS (*Carra 2003* pacjenci zamieszkujący Argentynę). Terapiami analizowanymi w ramach badań były leki: Avonex[®], Rebif[®], Betaferon[®] oraz Copaxone[®]. Grupy terapeutyczne były do siebie zbliżone w kontekście charakterystyki wyjściowej. W obserwacji *Carra 2003* [8] odnotowano znaczący spadek w rocznym wskaźniku rzutów we wszystkich grupach badanych, jednakże największy dla GA (81% w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia). Proporcja pacjentów, u których w okresie 16 msc nie wystąpiły nowe rzuty choroby w grupie GA wynosiła 83% (względem 37% w grupie pacjentów nieleczonych). Nie zaobserwowano natomiast znaczących zmian w stopniu niepełnosprawności pacjentów w okresie trwania obserwacji. W badaniu *Haas 2005* [9] we wszystkich grupach terapeutycznych nastąpiła redukcja wskaźnika rzutów po 6 msc w porównaniu z wartością wyjściową, a efekt utrzymał się przez ponad 24 miesiące. Redukcja wskaźnika rzutów choroby była większa w grupie GA w porównaniu z interferonami beta ($p < 0,001$). Dodatkowo, wskaźnik rezygnacji z leczenia w przeciągu 24 msc obserwacji był znacząco niższy w grupie GA.

Okres leczenia w trzech randomizowanych badaniach włączonych do analizy głównej wynosił 2 lata. Dodatkowo przeprowadzono analiza z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w długim okresie (> 5 lat).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We włączonych badaniach *BEYOND*, *BECOME*, *REGARD* i *Calabrese 2012* ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili zalecenia wytyczne EMA zawarte w dokumencie CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniach była progresja niepełnosprawności w skali EDSS oraz ryzyko wystąpienia rzutu.

Długość okresu leczenia i liczebność badanej populacji pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie w stosunku do populacji generalnej.

17.5. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 4 pierwotne badania z randomizacją (*typ II A*). Badania *REGARD* i *Calabrese 2012* bezpośrednio porównują efektywność octanu glatirameru z interferonem beta-1a, próby kliniczne *BECOME* oraz *BEYOND* przedstawia porównanie z interferonem beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Wszystkie badania włączone do analizy otrzymały 3 punkty w skali Jadad.

W badaniu *BEYOND* pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych: INFβ-1b 500 µg, 250 µg oraz GA za pomocą blokowej randomizacji centralnej z wykorzystaniem oprogramowania SAS. W badaniu *BECOME* randomizowano pacjentów do dwóch grup (GA oraz 250 µg INFβ-1b). W próbie klinicznej *REGARD* w celu przydziału pacjentów do grupy glatirameru oraz interferonu beta-1a zastosowano centralną randomizację komputerową. We wszystkich badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na ośrodek, a w badaniu *BECOME* dodatkowo ze względu na obecność wzmocnienia w obrazie MRI. Jedynie w badaniu *Calabrese 2012* zastosowano randomizację wygenerowaną komputerowo, bez stratyfikacji względem ośrodka, ale należy mieć na uwadze fakt, że było to jednoośrodkowe badanie. Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

W trzech analizowanych badaniach (*BEYOND*, *BECOME* oraz *REGARD*) wyniki dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności: progresja w skali EDSS oraz ryzyko wystąpienia rzutu przedstawione zostały dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu (za wyjątkiem oceny progresji w skali EDSS w badaniu *BECOME*). Również wyniki dla punktu końcowego progresja w skali MSFC analizowane w publikacji do badania *BECOME* przedstawione zostały na inną niż ITT populację. Ocena stanu zaawansowania

choroby na podstawie badania MRI w badaniu *REGARD* została przedstawiona na 230 pacjentów w grupie.

W przypadku analizy bezpieczeństwa rezygnacje z leczenia ogółem oraz z powodu działań niepożądanych zostały przedstawione dla populacji ITT, natomiast wyniki dla działań niepożądanych dla zmodyfikowanej analizy ITT (mITT), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku.

Oceniane badania były próbami klinicznymi z pojedynczym zaślepieniem. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę, że ostateczną ocenę nawrotów choroby dokonywał neurolog, który nie posiadał informacji na temat rodzaju zastosowanego leczenia u danego pacjenta. Brak zaślepienia pacjenta nie miał, zatem dużego wpływu na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia, w odniesieniu do tego punktu końcowego.

17.6. Dyskusja z przeglądami

W celu odnalezienia przeglądów systematycznych przeszukano następujące bazy opracowań wtórnych:

- Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

W wyniku przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano jedną, aktualną publikację spełniającą formalne wymogi przeglądu systematycznego, w której oceniano efektywność kliniczną octanu glatirameru w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [10]:

- ✓ *La Mantia L, Munari L M, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD004678.*

Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: *The Cochrane Multiple Sclerosis Group Trials Register, The Cochrane Library, MEDLINE (PubMed), EMBASE* bez ograniczenia na język publikacji. Wyszukiwanie w omawianym przeglądzie systematycznym obejmowało badania opublikowane do 26 marca 2009 roku. W wyszukiwaniu użyto takich słów kluczowych jak: „multiple sclerosis”, „demyelinating disease”, „transverse myelitis”, „neuromyelitis optica”, „optic neuritis”, „encephalomyelitis acute disseminated” wraz z użyciem MESH, połączonych z: „copolymer-1”, „cpx”, „cop-1”, „cop 1”, „copolymer”, „copaxone”, „glatiramer NEXT acetate”, „glatiramer”.

Dodatkowo ręcznie przeglądnięto referencje odnalezionych badań oraz raporty pochodzące z najważniejszych europejskich i amerykańskich konferencji w zakresie neurologii i MS, a także skontaktowano się z badaczami uczestniczącymi w próbach klinicznych oceniających efektywność octanu glatirameru.

Autorzy raportu *La Mantia 2010* włączyli cztery badania randomizowane porównujące bezpośrednio octan glatirameru z placebo. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do naszego przeglądu obejmujące konieczność bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem, stosowanym w polskiej praktyce klinicznej jakim jest interferon beta, publikacje te nie zostały uwzględnione w głównej części przeglądu. 3 z nich (*Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001*) zostały natomiast opisane w dodatkowej części (Rozdział 10) niniejszego przeglądu systematycznego. Natomiast 4 z badań (*Filippi 2006*) zostało wykluczone ze względu na nieadekwatną dawkę octanu glatirameru.

Oceniane w publikacji *La Mantia 2010* punkty końcowe są zbieżne z punktami ocenianymi w niniejszym przeglądzie systematycznym (progresja niepełnosprawności, średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS, wskaźnik rzutów, brak rzutów, działania niepożądane i jakość życia).

Autorzy podsumowują, iż stosowanie octanu glatirameru u pacjentów z RRMS powinno być rozważane na podstawie częściowej skuteczności analizowanego leku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

18. ZAŁĄCZNIKI

18.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 98.
Strategia wyszukiwania CRD 29.05.2012*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	copaxone	5
2.	glatiramer acetate	23
3.	glatiramer sodium	0
4.	glatiramer	25
5.	copolymer 1	9
6.	cop 1	4
7.	tv 5010	0
8.	tv5010	0
9.	teva brand of copolymer 1	0
10.	aventis brand of copolymer 1	0
11.	alanine glutamic acid lysine tyrosine copolymer	0
12.	glutamic acid lysine alanine tyrosine copolymer	0
13.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6	35

*Strategia wyszukiwania uwzględnia zarówno populację pacjentów dorosłych, jak i subpopulację pacjentów pediatrycznych

18.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 99.
Strategia wyszukiwania PubMed 29.05.2012*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	copaxone	925
2.	"copolymer 1" [Supplementary Concept]	812
3.	glatiramer acetate	1188
4.	glatiramer sodium	10
5.	glatiramer	862
6.	copolymer 1	888

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	cop 1	1171
8.	tv 5010	889
9.	tv5010	888
10.	teva brand of copolymer 1	888
11.	aventis brand of copolymer 1	888
12.	alanine glutamic acid lysine tyrosine copolymer	21
13.	glutamic acid lysine alanine tyrosine copolymer	21
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2325
15.	"multiple sclerosis"[Mesh]	38992
16.	multiple sclerosis	52683
17.	disseminated sclerosis	52887
18.	disseminated multiple sclerosis	1190
19.	encephalomyelitis	22624
20.	encephalomyelitis disseminata	45
21.	encephalomyelitis, acute disseminated	1820
22.	multiple sclerosis, acute fulminating	52683
23.	remitting-relapsing multiple sclerosis	5214
24.	relapsing-remitting multiple sclerosis	5214
25.	acute relapsing multiple sclerosis	5339
26.	demyelinating disease	72446
27.	demyelinating diseases	71162
28.	transverse myelitis	2219
29.	optic neuritis	6588
30.	myelo optic neuropathy	2
31.	myelo-optic neuropathy	36
32.	myelo optic neuropathy	166
33.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	98605
34.	#14 AND #33	1138
35.	#14 AND #33 Filters: Humans; English; German; French; Polish	879

*Strategia wyszukiwania uwzględnia zarówno populację pacjentów dorosłych, jak i subpopulację pacjentów pediatrycznych

Tabela 100.
Strategia wyszukiwania Embase 29.05.2012*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	copaxone	1266
2.	'glatiramer acetate'/exp OR 'glatiramer acetate'	4016
3.	'glatiramer acetate'	1361
4.	'glatiramer sodium'	0
5.	glatiramer	4025
6.	'copolymer 1'	241
7.	'cop 1'	157
8.	'tv 5010'	9
9.	tv5010	0
10.	'teva brand of copolymer 1'	0
11.	'aventis brand of copolymer 1'	0
12.	'alanine glutamic acid lysine tyrosine copolymer'	0
13.	'glutamic acid lysine alanine tyrosine copolymer'	0
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4119
15.	'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis'	72590
16.	'sclerosis, multiple'	197
17.	'disseminated sclerosis'	643
18.	'disseminated multiple sclerosis'	3
19.	encephalomyelitis	22829
20.	'encephalomyelitis disseminata'	100
21.	'encephalomyelitis, acute disseminated'	4
22.	'sclerosis, disseminated'	6
23.	'multiple sclerosis, acute fulminating'	0
24.	'remitting-relapsing multiple sclerosis'	46
25.	'relapsing-remitting multiple sclerosis'	2522
26.	'acute relapsing multiple sclerosis'	2
27.	'demyelinating disease'	93730
28.	'demyelinating diseases'	1943
29.	'transverse myelitis'	1639
30.	'optic neuritis'	7199

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
31.	'myelo-optic neuropathy'	50
32.	'myelo optic neuropathy'	50
33.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #311 OR #32	117412
34.	#14 AND #33	3729
35.	#14 AND #33 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [embase]/lim	3437
36.	#14 AND #33 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [animals]/lim AND [embase]/lim	218
37.	#35 NOT #36 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [embase]/lim	3219

*Strategia wyszukiwania uwzględnia zarówno populację pacjentów dorosłych, jak i subpopulację pacjentów pediatrycznych

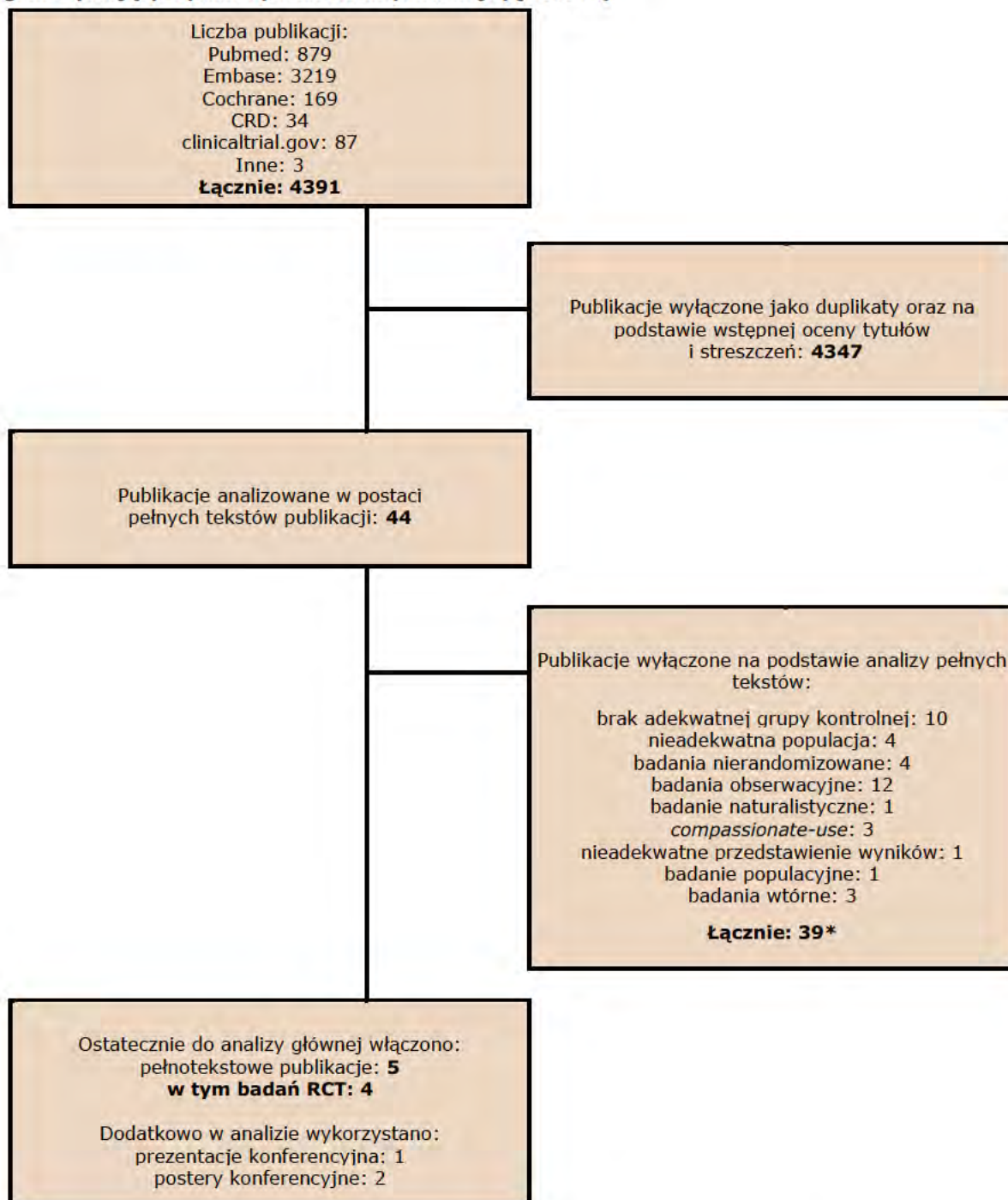
Tabela 101.
Strategia wyszukiwania Cochrane 29.05.2012*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(copaxone):ti,ab,kw	41
2.	"glatiramer acetate":ti,ab,kw	133
3.	"glatiramer sodium":ti,ab,kw	0
4.	(glatiramer):ti,ab,kw	137
5.	"copolymer 1":ti,ab,kw	34
6.	"cop 1":ti,ab,kw	9
7.	"tv 5010":ti,ab,kw	0
8.	(tv5010):ti,ab,kw	0
9.	"teva brand of copolymer 1":ti,ab,kw	0
10.	"aventis brand of copolymer 1":ti,ab,kw	0
11.	"alanine glutamic acid lysine tyrosine copolymer":ti,ab,kw	0
12.	"glutamic acid lysine alanine tyrosine copolymer":ti,ab,kw	0
13.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6	169

*Strategia wyszukiwania uwzględnia zarówno populację pacjentów dorosłych, jak i subpopulację pacjentów pediatrycznych

18.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 4.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



18.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 102.
Opis arkusza skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
MAX	5

18.4.1. Ocena wiarygodności badań wg *Jadad*

Tabela 103.
Ocena wiarygodności badania *BEYOND*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1

Pytanie	Liczba punktów
MAX	3

Tabela 104.
Ocena wiarygodności badania *BECOME*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 105.
Ocena wiarygodności badania *REGARD*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 106.
Ocena wiarygodności badania Calabrese 2012

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

18.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Table 107.
Charakterystyka badania BEYOND

BEYOND – 3 punkty w skali Jadad, badanie typu superiority (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad GA)		
Populacja	Interwencja /Komparator	Punkty końcowe
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo -remisyjną postacią stwardnienia rozsianego - rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald'a; • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby; • Od 0 do 5 punktów w skali EDSS <p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Pacjenci z innymi chorobami niż MS, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe; • Postać postępująca stwardnienia rozsianego lub choroby serca; • Pacjenci uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego; • Niewydolność wątroby, nerek lub szpiku kostnego; • Objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka; • Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; • Monoklonalna gamma-globulinopatia; • Ostre reakcje nadwrażliwości, alergii na którykolwiek z badanych leków; • Niemożliwość wykonania u pacjenta MRI; • Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; 	<p>Pacjentów losowo (w stosunku 2:2:1) przydzielono do grupy przyjmującej:</p> <p>Interferon beta 1-b (250 µg INFB-1b): 250 µg/co drugi dzień, podskórnie [N=897];</p> <p>Interferon beta-1b (500 µg INFB-1b): 500 µg/co drugi dzień, podskórnie [N=899];</p> <p>Octan glatirameru (GA): 20 mg/dobę podskórnie [N=448];</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 2 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresa niepełnosprawności i zmiana czasu do wystąpienia progresji w skali EDSS; • Roczny wskaźnik rzutów i większych rzutów; • ≥1 większy rzut; • Prawdopodobieństwo (ryzyko) wystąpienia rzutu; • Czas do wystąpienia pierwszego rzutu; • Nie wystąpienie rzutu; • ≥1 przyjęcie do szpitala na skutek MS; • ≥1 terapia steroidowa na skutek MS • Zmiany w obrazie MRI (objętość zmian w T1 i T2 i wzmocnionych gadolinem, średnia liczba zmian nowych T2 i wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI, zmiana objętości mózgu); • Adherence; • Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs); • Działania niepożądane; • ≥1 reakcja w miejscu iniekcji; • Objawy grypopodobne i reakcje w miejscu iniekcji w czasie

Parametr		500 µg IFNβ-1b	250 µg IFNβ-1b	GA	GA vs IFNβ-1b (250 µg, 500 µg)
Liczba pacjentów		899	897	448	W celu optymalizacji tolerancji interferonu beta-1b zastosowano okres stopniowego zwiększania dawki (o 0,25 ml co 2 tyg., aż do osiągnięcia założonej dawki -6 tyg.). Okres zwiększania dawki mógł być przedłużony do 13 tyg.. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych, pacjentom z grupy interferonów podawano ibuprofen lub paracetamol w okresie pierwszych 3 msc. trwania badania.
Liczba kobiet (%)		629 (70)	627 (70)	306 (68)	
Rasa biała, n (%)		809 (90)	830 (93)	406 (91)	
Średni wiek w latach (mediana, zakres)		35,9 (36; 28-43)	35,8 (35; 28-43)	35,2 (35; 27-43)	
RRMS, n (%)		899 (100)	897 (100)	448 (100)	
Czas trwania choroby w latach, (mediana, zakres)		5,4* (3**; 1-8)	5,3* (3**; 1-7)	5,1* (3**; 1-7)	
Średnia liczba rzutów w ostatnim roku (mediana, zakres)		1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)	
Całkowita liczba rzutów, (mediana, zakres)		3,5 (3, 2-4)	3,5 (3, 2-4)	3,7 (3, 2-4)	
2 lub więcej rzutów w przeciągu ostatnich 2 lat, n (%)		641 (71)	620 (69)	329 (73)	
Liczba pkt w skali EDSS		2,33* (2**; 1,5-3,0)	2,35* (2**; 1,5-3,0)	2,28* (2**; 1,5-3,0)	
Sposób diagnozy MS, n (%)	≥2 rzutów oraz ≥2 ognisk demielinizacji	790 (88)	763 (85)	397 (89)	
	2 lub więcej rzutów oraz 1 lub więcej ognisk demielinizacji i zmian rozsianych w miejscu lub 2 lub więcej zmian w obrazie T2-zależnym oraz pozytywny wynik badania PMR	57 (6)	62 (7)	34 (8)	
	1 rzut oraz ≥2 ognisk demielinizacji i zmiany rozsiane w czasie	28 (3)	45 (5)	10 (2)	

	1 rzut oraz ≥ 2 ognisk demielinizacji i zmiany rozsiane w czasie, miejscu lub ≥ 2 ognisk a obrazie T2- zależnym i pozytywny wynik badania PMR	24 (3)	24 (3)	7 (2)		
MRI:	Objętość ognisk w obrazie T2- zależnym w mózgu (cm³)	8,8 (6,0; 2,3-11,7)	9,3 (5,7; 2,2-12,0)	9,2 (5,9; 2,2-13,1)		
	≥ 14 ognisk w obrazie T2-zależnym w mózgu	767 (85)	758 (85)	377 (84)		
	Ogniska hipointensywne w obrazie T1-zależnym (cm³)	1,6 (0,5; 0,2-1,7)	1,8 (0,6; 0,2-1,8)	1,6 (0,6; 0,1-2,0)		
	Liczba ognisk ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	2,3 (0; 0-2)	2,3 (0; 0-2)	1,8 (0; 0-2)		
	≥ 1 ognisk ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	405 (45)	411 (46)	203 (45)		
	Objętość ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu (cm³)	0,3 (0; 0-0,2)	0,3 (0; 0-0,2)	0,2 (0; 0-0,2)		
	Znormalizowana objętość mózgu (cm³)	1490 (1489; 1420-1566)	1489 (1491; 1423-1565)	1496 (1498; 1415-1572)		

*wartość średnia

**mediana

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: Randomizowane badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem (podtyp IIA), typu *superiority*

Ilość ośrodków: 198.

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: do obliczenia mocy statystycznej badania, wykorzystano hazard względny nawrotu choroby. Założono, że HR dla porównania względem INFβ-1b w dawce 250 mg wyniesie 0,825 dla 500 μg INFβ-1b i 1,244 dla GA. Zatem jeżeli co najmniej 840 chorych zostanie włączonych do każdej z grup stosującej interferony i co najmniej 420 pacjentów do grupy GA, z 80% mocą testu będzie można wykazać różnice między grupami pod względem ryzyka nawrotu choroby.

Opis metody randomizacji: centralna blokowa

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie: pojedyncze dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany oraz pielęgniarki opisującej skalę MSFC;

Analiza „intention-to-treat: zachowana dla analizy skuteczności

Utrata pacjentów z badania: utrata pacjentów z badania ogółem obejmowała pacjentów którzy: zmienili stosowaną terapię (500 μg INFβ-1b = 12; 250 μg INFβ-1b = 10; GA = 5); zrezygnowali z badania (500 μg INFβ-1b = 53; 250 μg INFβ-1b = 38; GA = 18); naruszyli protokół badania (500 μg INFβ-1b oraz GA = 2; 250 μg INFβ-1b = 3); zrezygnowali z powodu działań niepożądanych (500 μg INFβ-1b = 20; 250 μg INFβ-1b = 13; GA = 8); zmarli (500 μg INFβ-1b = 3; GA = 1); pacjentów utraconych z obserwacji (500 μg INFβ-1b = 20; 250 μg INFβ-1b oraz GA = 12) oraz pacjentki które zaszły w ciążę w trakcie badania (500 μg INFβ-1b = 3; 250 μg INFβ-1b oraz GA = 1).

Upublicznienie: O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. The Lancet Neurology (2009);. 8 (10): 889-897. Comi G. The European Charcot Foundation Symposium 2007; Fiuggi, Italy.

Sponsorzy: *Bayer Health Care Pharmaceuticals*

Table 108.
Charakterystyka badania BECOME

BECOME – 3 punkty w skali Jadad, badanie typu superiority (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości INFβ-1b nad GA)

Populacja	Interwencja /Komparator	Punkty końcowe
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego - rozpoznane oparte na kryteriach McDonald'a, • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatniego roku przed badaniem wystąpił ≥ 1 rzut choroby; • Pacjenci, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany klinicznie epizod -wystąpienie ogniska demielinizacji w przeciągu 6 miesięcy i zmian rozsianych w miejscu i czasie; • Od 0 do 5 punktów w skali EDSS. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży; • Pacjenci, u których wystąpił nawrót pomiędzy okresem <i>screeningu</i> a pierwszym dniem badania; • Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; • Niemożliwość wykonania u pacjenta badania MRI; • Alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminy, interferon, GA, lub mannitol; • Niekontrolowana lub klinicznie istotna choroba serca; • Nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania paracetamolu, ibuprofenu, lub steroidów; • Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; • Aktywna choroba wrzodowa; • Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; • Klaustrofobia, niekontrolowane ruchy głowy; • Uprzednie leczenie jakimkolwiek interferonem lub GA; • Uprzednie stosowanie napromieniania całego ciała, przeciwciał monoklonalnych, mitoksantronu, cyklofosfamidu, kładrybiny azatiopryny, mykofenolanu, IVIG, cyklosporyny A, lub kortykosteroidów w ciągu poprzedzających 21 dni. 	<p>Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej:</p> <p>Octan glatirameru (GA): 20 mg/dobę podskórnie [N=39];</p> <p>Interferon beta 1-b (250 µg INFβ-1b): 250 µg/co drugi dzień, podskórnie [N=36];</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 2 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresa niepełnosprawności w skali EDSS; • Progresa niepełnosprawności w skali MSFC; • Roczny wskaźnik rzutów, liczba rzutów; • Czas do wystąpienia pierwszego rzutu; • Nie wystąpienie rzutu; • Zmiany w obrazie MRI: CAL, NL (mediana zmian, brak zmian w obrazie MRI, całkowita i przejściowa poprawa w obrazach MRI oraz jej brak); • funkcje poznawcze w skali CSI; • pomiar niepełnosprawności na wyjściu (EDSS, Scripp's Rating Scale, MSFC, T25FW, 9HPT, PASAT-3, simple attention, prędkość myślenia, prędkość odpowiedzi, pamięć wzrokowa); • Compliance (MRI); • Utrata pacjentów z badania ogółem

Parametr		GA	250 µg IFNβ-1b	GA vs 250 µg IFNβ-1b
Liczba pacjentów		39	36	Badanie zaprojektowano na okres 1 roku z co miesięcznymi wizytami, podczas których wykonywano badanie MRI. Po wykonaniu wstępnej analizy <i>interim</i> , która nie wykazała żadnych działań niepożądanych związanych z stosowaniem miesięcznej potrójnej dawki gadolinu, wszystkim pacjentom zaoferowano możliwość pozostania w badaniu na kolejny rok. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji na temat możliwości stosowania przez pacjentów innych leków niż oceniane.
Liczba kobiet (%)		25 (64)	27 (75)	
Rasa, n (%):	Biała	24 (62)	15 (42)	
	Czarna	11 (28)	10 (28)	
	Latynosi	4 (10)	10 (28)	
	Hindusi-Azjaci	0 (0)	1 (3)	
Średni wiek w latach (mediana, zakres)		36 (22–55)	36 (18–49)	
Postać MS, n (%):	RRMS	30 (77)	31 (86)	
	CIS	9 (23)	5 (14)	
Czas trwania choroby w latach, (mediana, zakres)		1,2** (0,2–34)	0,9** (0,1–24)	
Roczny wskaźnik rzutów, mediana (zakres)		1,9 (0,13–7,0)	1,8 (0–7,5)	
Liczba pkt w skali EDSS		2,0** (0–5,5)	2,0** (0–5)	
Obraz wzmocniony MRI przed podaniem leków, n (%)		27 (69)	26 (72)	
Średnia liczba zmian aktywnych (mediana)		3,1 (1)	4,7 (1,75)	
Mediana liczby punktów w MSFC		0,13 (-2,7; 1,16)	0,13 (-1,5; 1,0)	

*wartość średnia

**mediana

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: Randomizowane badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem (podtyp IIA), typu *superiority*.

Ilość ośrodków: 2.

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: w badaniu oszacowano, iż 40 pacjentów w grupie pozwala z 74% mocą testu ($p= 0,05$) wykazać przewagę INF β -1b nad glatiramerem w ilości aktywnych zmian (CAL) na podstawie badania MRI.

Opis metody randomizacji: zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem: ośrodka klinicznego oraz obecności wzmocnień w obrazie MRI

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie: pojedyncze dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany oraz pielęgniarki opisującej skalę MSFC;

Analiza „*intention-to-treat*”: zachowana za wyjątkiem punktów końcowych – progresja w skalach MSFC i EDSS

Utrata pacjentów z badania: utrata pacjentów z badania ogółem uwzględnia: pacjentów utraconych z okresu obserwacji (*lost to follow-up*) oraz osoby, które zrezygnowały z kontynuacji leczenia (250 μ g INF β -1b = 11, GA = 8).

Upublicznienie: Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Neurology. 2009;72(23):1976-83. Wolansky L, Cook S, Skurnick J et al. 2007 Immunomodulation 1. Cadavid D, Wolansky L, Cook S et al. 2007 Immunomodulation 1. Cadavid D, Kim S., Peng B., Skurnick J., Younes M., Hill J., Wolansky L.J., Cook S.D. Multiple sclerosis Journal 2011; 17(9): 1113-1121.

Sponsorzy: Bayer Shering Pharma

Table 109.
Charakterystyka badania REGARD

REGARD – 3 punkty w skali Jadad, badanie typu superiority (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości INFβ-1b nad GA)

Populacja	Interwencja /Komparator	Punkty końcowe
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pomiędzy 18 a 60 rokiem życia; • Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego rozpoznaną w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a; • Od 0 do 5,5 punktów w skali EDSS; • Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w czasie ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzut choroby; • Pacjenci klinicznie stabilni lub u których wystąpiła poprawa neurologiczna w okresie 4 tygodni przed randomizacją; • Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu. <p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące; • Pacjenci z postępującą postacią MS; • Pacjenci leczeni steroidami lub hormonem adrenokortyko-tropowym na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania; • Leczenie interferonem, glatiramerem lub kladrybiną; • Stosowana radioterapia lub transfuzja w ostatnich 3 msc. przed badaniem; • Stosowanie dożylnych przeciwciał w ostatnich 6 msc. przed badaniem; • Terapia przeciwcytokinowa lub cytokinami w okresie 12 msc. przed badaniem. 	<p>Pacjentów losowo (w stosunku 1:1) przydzielono do grupy przyjmującej:</p> <p>Octan glatirameru (GA): 20 mg/dobę podskórnie [N=378];</p> <p>Interferon beta 1-a (s.c.INFβ-1a): 44 µg 3 x tyg., podskórnie [N=386];</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 2 lata</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresa niepełnosprawności w skali EDSS; • Roczny wskaźnik rzutów; • Prawdopodobieństwo (ryzyko) wystąpienia rzutu; • Czas do wystąpienia pierwszego rzutu; • Nie wystąpienie rzutu; • Zmiany w obrazie MRI: T2, wzmocnione gadolinem, CUA i nowe T1 (zmniejszenie objętości zmian średnia liczba zmian/pt/skan, skany ze zmianami/pt, brak zmian w obrazie MRI), zmiana objętości mózgu; • Compliance; • Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs); • Działania niepożądane; • Zmiany w parametrach laboratoryjnych;

Parametr		GA	s.c.IFNβ-1a	GA vs s.c.IFNβ-1a
Liczba pacjentów, N		378	386	Pacjenci przydzieleni odpowiednio do grup: octanu glatirameru oraz interferonu beta-1a (podawanego podskórnie) kontynuowali przewidziane dla nich leczenie przez okres 2 lat. W badaniu REGARD w grupie interferonu beta-1a zastosowano 4 tygodniowy okres dostosowywania dawki, a ocena efektywności leczenia była wykonywana w 4, 12 i 24 tygodniu trwania badania, a następnie co 24 tygodnie.
Średni wiek w latach (SD)		36,8 (9,5)	36,7 (9,8)	
Liczba mężczyzn, n (%)		106 (28)	119 (31)	
Rasa, n (%):	Biała	355 (94)	360 (93)	
	Czarna	16 (4)	16 (4)	
	Azjatycka	1 (<1)	2 (<1)	
	Inna	6 (2)	8 (2)	
Średnia liczba punktów w skali EDSS (SD) [zakres]		2,33 (1,31)	2,35 (1,28)	
EDSS, n (%):	0	28 (7)	33 (9)	
	1,0–1,5	104 (28)	96 (25)	
	2,0–2,5	119 (32)	121 (31)	
	3,0–3,5	62 (16)	72 (19)	
	4,0–4,5	48 (13)	50 (13)	
	≥5,0	17 (5)	14 (4)	
Pacjenci z ogniskami demielinizacji ulegającymi wzmocnieniu gadolinowemu		156 (41)	150 (39)	

Liczba ognisk demielinizacji ulegających wzmocnieniu gadolinowemu	1, 65 (4,70)*	1,47 (4,95)*		
Objętość ognisk ulegających wzmocnieniu gadolinowemu w mm³ (SD)	241,99 (910,79)*	254,81 (839,46)*		
Objętość zmian w obrazie T2 w mm³ (SD)	7560,38 (11409,96)**	7915,61 (10956,72)**		
Objętość zmian w obrazie T1 w mm³ (SD)	1425,65 (3362,05)*	1353,72 (2826,19)*		
Znormalizowana objętość mózgu w cm³ (SD)	1480,41 (73,63)***	1481,71 (68,77)***		
Średni czas od pierwszego rzutu w latach (SD)	6,55 (7,10)	5,93 (6,25)		
Średni czas od ostatniego rzutu w msc. (SD)	4,94 (2,99)	5,08 (3,02)		
Rzuty w ostatnich 2 latach, n (%):	1	110 (29)	153 (40)	
	2	178 (47)	143 (37)	
	3	69 (18)	68 (18)	
	≥4	21 (6)	22 (6)	
Pacjenci leczeni steroidowo przez ostatnie 6 msc.	180 (48)	154 (40)		
Średni ARR (SD) [zakres]	1,01 ^{^^^}	0,97 ^{^^^}		

^^^ ARR podane na czas 24 miesiące przed badaniem;
* INFβ-1a: N = 377; GA: N = 370;
** INFβ-1a: N = 375; GA: N = 369;
*** INFβ-1a N=358; GA: N=357;
ARR – roczny wskaźnik rzutów; CLs – korowe zmiany zapalne

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: Randomizowane badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem (podtyp IIA), typu *superiority*.

Ilość ośrodków: 81.

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: w celu wykazaniu z 80% mocą testu różnic pomiędzy grupami w czasie po pierwszego rzutu konieczne było włączenie co najmniej 736 pacjentów.

Opis metody randomizacji: zastosowano randomizację wygenerowaną komputerowo ze stratyfikacją względem ośrodka

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie: pojedyncze dotyczyło jedynie neurologa oceniającego progresję w skali EDSS;

Analiza „intention-to-treat: zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI oraz oceny działań niepożądanych

Utrata pacjentów z badania: utrata pacjentów z badania ogółem: 44 μg INFβ-1b = 65, GA = 49).

Upublicznienie: Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. REGARD study group. Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11

Sponsorzy: Bayer, Biogen-Idec, Impax, Merk Sereno, Teva.

Table 110.
Charakterystyka badania Calabrese 2012

Calabrese 2012 – 3 punkty w skali Jadad, nie podano typu (prawdopodobnie superiority)

Populacja		Interwencja /Komparator			Punkty końcowe
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku od 18 do 55 rż.; Pacjenci ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a; Liczba punktów w skali EDSS ≤5; Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu. <p>Kryteria wyłączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci poprzednio poddani terapii immunosupresyjnej 		<p>Pacjentów losowo (w stosunku 1:1:1) przydzielono do grupy przyjmującej:</p> <p>Octan glatirameru (GA): 20 mg/dobę podskórnie [N=55];</p> <p>Interferon beta 1-a (s.c.INFβ-1a): 44 µg 3 x tyg., podskórnie [N=55];</p> <p>Interferon beta-1a (i.m.INFβ-1a): 30 µg 1 x tyg., domięśniowo [N=55];</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 2 lata</p>			<ul style="list-style-type: none"> Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS; Roczny wskaźnik rzutów; Zmiany w obrazie MRI (średnia liczba zmian nowych CL, nowych T2 WM, nowych wzmocnionych gadolinem+ nowych w obrazie MRI, spadek frakcji istoty szarej (GMF), pacjenci z ≥1 nową CL)
Parametr	GA	s.c.INFβ-1a	i.m.INFβ-1a	GA vs s.c.INFβ-1a	
Liczba pacjentów, N	48	46	47	Pacjenci przydzieleni do grup: octanu glatirameru oraz interferonu beta-1a (podawanego podskórnie i domięśniowo) kontynuowali przewidziane dla nich leczenie przez okres 2 lat. Badacze dokonywali oceny skuteczności po 12 i 24 msc trwania badania. Wyniki oraz charakterystykę wyjściową przedstawiono dla 141 pts, którzy ukończyli 2-	
Średni wiek w latach (SD)	38,9 (10,2)	35,9 (9,1)	34,8 (9,6)		
Liczba mężczyzn, n (%)	13 (27,1)#	14 (30,4)#	15 (31,9)#		
Średnia liczba punktów w skali EDSS (SD) [zakres]	2,1 (1,1) [1,0-5,0]	1,9 (1,0) [1,0-5,0]	1,9 (0,8) [1,0-5,0]		
Objętość zmian w obrazie T2 w mm ³ (SD)	8900 (10100)^^	9200 (9000)^^	8100 (7200)^^		

Czas trwania choroby w latach (SD) [zakres]	5,5 (6,1) [0-9]	5,7 (4,9) [0-9]	5,3 (5,1) [0-8]	letni okres obserwacji (GA: 48 pts vs s.c.INFβ-1a: 46 pts vs i.m.INFβ-1a: 47 pts).
Średni ARR (SD) [zakres]	1,3 (0,7) [0-3]	1,2 (0,6) [0-3]	1,2 (0,7) [0-4]	
Średnia liczba CLs (SD)	3,5 (3,6)	3,4 (4,0)	3,5 (3,2)	
Średnia procentowa frakcja istoty szarej (SD)	37,4 (2,8)	37,2 (2,9)	37,1 (3,0)	

^ Autorzy badania przedstawili charakterystykę wyjściową pacjentów, którzy ukończyli 2 letnie badanie;

^^ Objętość zmian w obrazie T2 dotyczy istoty białej (WM);

Obliczono na podstawie dostępnych danych;

ARR – roczny wskaźnik rzutów; CLs – korowe zmiany zapalne;

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania: Randomizowane badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem (podtyp IIA), prawdopodobnie *superiority*.

Ilość ośrodków: 1.

Kryteria włączenia i wykluczenia: kryteria włączenia określono precyzyjnie.

Sposób określenia wielkości próby: na podstawie obliczeń z mocą testu 37 pts w każdym ramieniu było niezbędnych w celu wykrycia znaczących różnic pomiędzy trzema grupami terapeutycznymi w okresie ponad 2 lat.

Opis metody randomizacji: zastosowano randomizację wygenerowaną komputerowo.

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie: pojedyncze dotyczyło jedynie dwóch doświadczonych badaczy, którzy na drodze konsensusu oceniali skany MRI.

Analiza „intention-to-treat: niezachowana

Utrata pacjentów z badania: autorzy podają jedynie łączną liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji (badania) równą 24 pts (14,5%).

Upublicznienie: Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):418-24. Epub 2011 Jan 12

Sponsorzy: Merck Serono S.A.

18.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....				
Populacja		Interwencja/Komparator		Punkty końcowe
<u>Kryteria włączenia:</u>				
<u>Kryteria wykluczenia:</u>				
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna vs grupa kontrolna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Ilość ośrodków:

Kryteria włączenia i wykluczenia:

Sposób określenia wielkości próby:

Opis metody randomizacji:

Ukrycie kodu randomizacji:

Zaślepienie:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Upublicznienie:

Sponsorzy:

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych
dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk
(inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych
dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

18.7. Wykaz refundowanych technologii opcjonalnych w ramach Programu Lekowego (program „Leczenie stwardnienia rozsianego”) z określeniem sposobu oraz poziomu finansowania

Poniżej zostały zawarte informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach Programu Lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego”).

Stopecień oraz poziom finansowania leków w ramach analizowanego Programu Lekowego zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/19/akt.pdf].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawione sposoby i poziom finansowania technologii opcjonalnych stosowanych w ramach Programu Lekowego (interferon beta-1a i -1b).

Tabela 111.

Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach Programu Lekowego (interferon beta-1a i -1b) (Obwieszczenie MZ z dnia 25.04.2012 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2824,2	3021,89	3021,89	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4459,46	4372,79	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4086,72	4372,79	4372,79	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł.a 1,5 ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3775,35	3775,35	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml , roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp. strz. 0,2 ml + 6 amp. strz. 0,5 ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3818,88	4086,2	4086,2	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3271,5	3271,5	Zał. B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp.a 1,2 ml)	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3062,34	3062,34	Zał. B.29	bezpłatne	0

19. PIŚMIENNICTWO

19.1. Opis problemu decyzyjnego

1. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego, stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej. Kraków 2012.
2. Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego; Wiadomości lekarskie, 2009,LXII,1; 37-41;
http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/18027/rola_czynnikow_srodowiskowych_w_patogenezie_stwardnienia_rozsianego (ostatni dostęp 04.06.2012).
3. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
4. Polskie Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego, [<http://www.ptsr.org.pl/>]
5. Selmaj K., Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby Polski; Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
6. Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis:pathogenesis and treatment. Current Neuropharmacology 2011; 9:409-416.
7. Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):700-22.
8. Morris K., Yiannikas C. Treatment update in multiple sclerosis. Curr Allergy Asthma Rep 2012; 12: 246-254.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996; 46: 907-911.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.
11. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
12. Polman CH, Reingold SC, Eden G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". Ann. Neurol. 2005; 58: 840-846.
13. Wiendl H., Toyka KV., Rieckmann P., Gold R., Hartung H.-P., Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J. Neurol. 2008; 225:1449-1463.
14. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
15. National Multiple Sclerosis Society. [<http://www.nationalmssociety.org>]
16. Rieckmann P., Traboulsee A., Devonshire V., Oger J. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2008; 1(3): 181-192.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

- 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®
- 32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/19/akt.pdf
- 33. <http://indeks.mp.pl/desc.html?id=962>
- [Redacted text]
- 35. AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych): <http://www.aotm.gov.pl>

36. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
37. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
38. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
39. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
40. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/index.php/>
41. HAS (Commission de la Transparence): <http://www.has-sante.fr>
42. MSPS (Ministerio de Sanidad y Política Social): <http://www.msps.es/>
43. Rekomendacja pozytywna_AOTM_6_sierpień_2008
44. Rekomendacja negatywna_NICE_styczeń_2002
45. Rekomendacja_PTAC_negatywna_2010
46. Rekomendacja_PTAC_maj_2011
47. Rekomendacja pozytywna_PBAC_grudzień_1999
48. Rekomendacja pozytywna_HAS_kwiecień_2011
49. Rekomendacja pozytywna_MSPS_2002
50. Stowarzyszenie Neurologów Brytyjskich (ABN). Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis, revised 2009.
51. <http://www.bil.aptek.pl>
52. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
53. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
54. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
55. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
56. <http://www.medicijnkosten.nl/>
57. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
58. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
59. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
60. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
61. Refundacja_Szwecja
62. Refundacja_Holandia
63. Refundacja_Finlandia
64. Refundacja_Szwajcaria
65. Refundacja_Belgia
66. Wykaz i poziom refundacji w krajach Europy nadesłany przez Firmę Zlecającą_Teva Pharmaceuticals Polska_Copaxone
67. Medycyna Praktyczna [<http://www.mp.pl/>] – Indeks leków (informacje z dnia 15.04.2011 r.)

68. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon®
69. 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.
70. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CHMP/EWP/561/98 Rev. 1

19.2. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. 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.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [<http://www.cochrane-handbook.org/>]
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al.. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Huedo-Medina T, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F et al. "Assessing heterogeneity in metaanalysis: Q statistic or I2 index?" 2006. CHIP Documents. Paper 19.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

19.3. Badania włączone do analizy głównej

1. O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 µg or 500 µg interferon β-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study The Lancet Neurology. 2009. 8 (10); 889-897.
2. Comi G. Advances with Betaferon Therapy: Today, Tomorrow, and Beyond The European Charcot Foundation Symposium, November 29th, 2007; Fiuggi, Italy.

3. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the *BECOME* study. *Neurology*. 2009 Jun 9;72(23):1976-83.
4. Wolansky L, Cook S, Skurnick J et al. Betaseron vs Copaxone in MS with triple-dose gadolinium and 3-T MRI Endpoints (*BECOME*): announcement of final primary study outcome Friday, 12 October 2007 Immunomodulation 1.
5. Cadavid D, Wolansky L, Cook S et al. Betaseron versus copaxone in multiple sclerosis with triple-dose gadolinium and 3 Tesla MRI Endpoints (*BECOME*): announcement of secondary clinical outcome. Friday, 12 October 2007 Immunomodulation 1.
6. Cadavid D, Kim S., Peng B., Skurnick J., Younes M., Hill J., Wolansky L.J., Cook S.D. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple sclerosis Journal* 2011; 17(9): 1113-1121.
7. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.
8. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Apr;18(4):418-24. Epub 2011 Jan 12.

19.4. Badania wyłączone z analizy głównej

1. Anderson G, Meyer D, Herrman CE, Sheppard C, Murray R, Fox EJ, et al. Tolerability and safety of novel half milliliter formulation of glatiramer acetate for subcutaneous injection: an open-label, multicenter, randomized comparative study. *J Neurol* 2010 Nov;2010 Nov;257(11):1917-23. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
2. Arroyo E, Grau C et al. Global adherence project to disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: 2-year interim results. *Neurologia*. 2010 Sep;25(7):435-42. **(badanie obserwacyjne)**
3. Arroyo E, Grau C, Ramo-Tello C et al. Adherence to disease-modifying therapies in spanish patients with relapsing multiple sclerosis: two-year interim results of the global adherence project. *Eur Neurol*. 2011;65(2):59-67. Epub 2011 Jan 4. **(badanie obserwacyjne)**
4. Carrá A, Onaha P, Sinay V et al. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):671-6. **(badanie obserwacyjne)**
5. Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, Cook SD, Cadavid D. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012;69(1):82-8. **(nieadekwatne przedstawienie wyników)**
6. Comi G, Filippi M, and Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *European/Canadian*

- Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001 Mar;49(3), 290-297. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
7. Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 Oct 31;374(9700), 1503-1511. **(nieadekwatna populacja)**
 8. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. Ann Neurol 2011 Jan;2011 Jan;69(1):75-82. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
 9. Debouverie M, Moreau T, Lebrun C et al. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. Eur J Neurol. 2007 Nov;14(11), 1266-1274. **(badanie obserwacyjne)**
 10. de Oliveira TM, Fiore AP, Fragoso YD. Adherence to glatiramer acetate treatment for multiple sclerosis: the Brazilian experience. Patient Prefer Adherence. 2008 Feb 2;2:41-6. **(badanie obserwacyjne)**
 11. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):69-77. **(badanie obserwacyjne)**
 12. Diener HC and Nitschmann S. [Glatiramer acetate in patients with clinically isolated multiple sclerosis syndrome: PreCISe study]. Internist (Berl). 2010 Jun;51(Berl), 793-794. **(nieadekwatna populacja)**
 13. Flechter S, Vardi J, Pollak L et al. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. J Neurol Sci. 2002 May 15;197(1-2):51-5. **(badanie nierandomizowane)**
 14. Ford C, Goodman AD, Johnson K et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler. 2010 Mar;16(3), 342-350. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
 15. [Redacted]
 16. Haas J, Firzlaff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). Eur J Neurol. 2005 Jun;12(6):425-31. **(badanie obserwacyjne)**
 17. Halpern R, Agarwal S, Dembek C et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. Patient Prefer Adherence. 2011 Jan 20;5:73-84. **(badanie obserwacyjne)**
 18. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-

controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7), 1268-1276. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**

19. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3), 701-708. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**

20. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2000 Aug;6(4), 255-266. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**

21. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler*. 2003 Dec;9(6), 585-591. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**

22. Jongen PJ, Lehnick D, Sanders E et al. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Nov 15;8, 133. **(badanie obserwacyjne)**

23. Jongen PJ, Hengstman G, Hupperts R et al. Drug adherence and multidisciplinary care in patients with multiple sclerosis: protocol of a prospective, web-based, patient-centred, nation-wide, Dutch cohort study in glatiramer acetate treated patients (CAIR study). *BMC Neurol*. 2011 Mar 30;11:40. **(badanie obserwacyjne)**


24. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2001 Mar;8(2), 141-148. **(badanie nierandomizowane)**

25. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN(beta)-1a (Avonex(registered trademark)), IFN(beta)-1b (Betaseron(registered trademark)), and glatiramer acetate (Copaxone(registered trademark)) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results after 18 months of therapy. *Multiple Sclerosis* 7(6), 349-353. **(badanie nierandomizowane)**

26. Khan O, Bao F, Shah M, Caon C, Tselis A, Bailey R, Silverman B, Zak I. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *J Neurol Sci*. 2012 Jan 15;312(1-2):7-12. Epub 2011 Sep 13. **(badanie obserwacyjne)**

29. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004678. **(badanie wtórne)**

30. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul;75(7), 1045-1047. **(badanie populacyjne)**
31. Miller A, Spada V, Beerkircher D et al. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 May;14(4), 494-499. **(compassionate-use)**
32. Montalban, X. Early treatment: PreCISE-ly what the patient needs. *J Neurol Sci*. 2009 Dec;287 Suppl 1, S2-S6. **(nieadekwatna populacja)**
33. Petrova LV, Boiko AN., Batysheva TT., Gusev EI. Possible effect of immunomodulatory treatment on the development of thyroid gland pathology in patients with multiple sclerosis. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2012; 42(4): 327-337. **(nieadekwatna populacja)**

- 
35. Rovaris M, Comi G, Rocca MA et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9), 1803-1812. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
 36. Rovaris M, Comi G, Rocca MA et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler*. 2007 May;13(4), 502-508. **(brak adekwatnej grupy kontrolnej)**
 37. Sindic CJ, Seeldrayers P, Vande et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta Neurol Belg*. 2005 Jun;105(2), 81-85. **(compassionate-use)**
 38. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB et al. National Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 Apr;68(4):437-44. **(badanie obserwacyjne)**
 39. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Sep 5;6, 67. **(badanie naturalistyczne)**

19.5. Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010
2. 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.

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Copaxone®
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 20-06-2012 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 20-06-2012 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 20-06-2012 r.]
7. [REDACTED]
8. Double Check MD, [<http://www.doublecheckmd.com/>]
9. RX List – The Internet Drug Index [<http://www.rxlist.com>]
10. Toxicology Literature Online – TOXLINE [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>]

Grupa kontrolna placebo

US Pivotal Trial

12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7), 1268-1276.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3), 701-708.

European/Canadian Study Group

14. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3), 290-297.
15. Rovaris M, Comi G, Rocca MA et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain*. 2001 Sep; 124(Pt 9), 1803-1812.

Długi okres obserwacji (> 5 lat)

US Pivotal Trial

16. Ford C, Goodman AD, Johnson K et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3), 342-350.
17. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2000 Aug;6(4), 255-266.
18. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler*. 2003 Dec;9(6), 585-591.

European/Canadian Study Group

19. Rovaris M, Comi G, Rocca MA et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler.* 2007 May;13(4), 502-508.

Badania obserwacyjne

20. Debouverie M, Moreau T, Lebrun C et al. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol.* 2007 Nov;14(11), 1266-1274.
21. Miller A, Spada V, Beerkircher D et al. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 May;14(4), 494-499.
22. Sindic CJ, Seelldrayers P, Vande Gaer L et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta Neurol Belg.* 2005 Jun;105(2), 81-85.

19.6. Jakość życia

1. Jongen PJ, Lehnick D, Sanders E et al. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Nov 15;8, 133.
2. Metz LM, Patten S, Archibald CJ et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jul;75(7), 1045-1047.
3. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Sep 5;6, 67.

19.7. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance)

1. de Oliveira TM, Fiore AP, Fragoso YD. Adherence to glatiramer acetate treatment for multiple sclerosis: the Brazilian experience. *Patient Prefer Adherence.* 2008 Feb 2;2:41-6.
2. Arroyo E, Grau C et al. Global adherence project to disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: 2-year interim results. *Neurologia.* 2010 Sep;25(7):435-42.
3. Arroyo E, Grau C, Ramo-Tello C et al. Adherence to disease-modifying therapies in spanish patients with relapsing multiple sclerosis: two-year interim results of the global adherence project. *Eur Neurol.* 2011;65(2):59-67. Epub 2011 Jan 4.

4. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011 Jan;18(1):69-77.
5. Halpern R, Agarwal S, Dembek C et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2011 Jan 20;5:73-84.
6. Jongen PJ, Hengstman G, Hupperts R et al. Drug adherence and multidisciplinary care in patients with multiple sclerosis: protocol of a prospective, web-based, patient-centred, nation-wide, Dutch cohort study in glatiramer acetate treated patients (CAIR study). *BMC Neurol.* 2011 Mar 30;11:40.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

19.9. Ograniczenia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®
2. Program lekowy Ministerstwa Zdrowia „Leczenie stwardnienia rozsianego” (zarządzenie Prezesa NFZ Nr 9/2010/DGL)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
4. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1

19.10. Dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
4. Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11. Epub 2009 Oct 6. Erratum in: *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1436.
 5. Flechter S, Vardi J, Pollak L et al. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci*. 2002 May 15;197(1-2):51-5.
 6. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2001 Mar;8(2), 141-148.
 7. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN(beta)-1a (Avonex(registered trademark)), IFN(beta)-1b (Betaseron(registered trademark)), and glatiramer acetate (Copaxone(registered trademark)) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results after 18 months of therapy. *Multiple Sclerosis* 7(6), 349-353.
 8. Carrá A, Onaha P, Sinay V et al. A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):671-6.
 9. Haas J, Firzloff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12(6):425-31.
 10. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004678.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

20. SPIS TABEL

Tabela 1. Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a [10].....	22
Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [15]	24
.....	
.....	30
.....	31
Tabela 5.	34
Tabela 6. Zagraniczne i Polskie rekomendacje refundacyjne [43-49]	35
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania decyzji refundacyjnych dla leku Copaxone® [48, 61-65].....	36
Tabela 8. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie octanu glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	48
Tabela 9. Charakterystyka badania (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>).....	57
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>).....	59
Tabela 11. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań <i>BEYOND</i> i <i>BECOME</i>	60
Tabela 12. Charakterystyka interwencji (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>)	63
Tabela 13. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>)	64
Tabela 14. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności w skali EDSS; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>).....	66
Tabela 15. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja w skali MSFC; GA vs 250 µg INFβ-1b (<i>BECOME</i>)	67
Tabela 16. Roczny wskaźnik rzutów; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>) ..	68
Tabela 17. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu 500 µg INFβ-1b vs GA, 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BEYOND</i>)	68
Tabela 18. Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu; GA vs 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>)	69
Tabela 19. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby; GA vs 500 µg INFβ- 1b, 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>).....	69
Tabela 20. Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2; 500µg i 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BEYOND</i>).....	70
Tabela 21. Liczba nowych zmian w obrazie T2; 500 µg vs GA i 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BEYOND</i>).....	71
Tabela 22. Mediana zmian w obrazie MRI na skan; 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BECOME</i>)	71
Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów bez CAL lub NL wraz z obliczonym ilorazem szans (<i>BECOME</i>)	72
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania ogółem; 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BEYOND</i> , <i>BECOME</i>).....	73
Tabela 25. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; 500 µg INFβ-1b, 250 µg INFβ-1b vs GA (<i>BEYOND</i>)	74
Tabela 26.....	75

Tabela 27. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 2 letniego okresu terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs 250 µg IFNβ-1b (BEYOND)	76
Tabela 28. Charakterystyka badań włączonych do porównawczej analizy efektywności klinicznej GA z INFβ-1a (REGARD, Calabrese 2012).....	78
Tabela 29. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (REGARD, Calabrese 2012)	81
Tabela 30. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (REGARD, Calabrese 2012)	81
Tabela 31. Charakterystyka interwencji (REGARD, Calabrese 2012)	83
Tabela 32. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (REGARD, Calabrese 2012).....	84
Tabela 33. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD).....	85
Tabela 34. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS w okresie 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (Calabrese 2012)	86
Tabela 35. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w 2-letnim okresie leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (REGARD, Calabrese 2012)	87
Tabela 36. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego rzutu; s.c.INFβ-1a vs GA (REGARD)	87
Tabela 37. Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD).....	87
Tabela 38. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których nie wystąpił rzut choroby w ciągu 2 lat leczenia; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)	88
Tabela 39. Zmniejszenie objętości zmian w obrazie MRI; s.c.INFβ-1a vs GA (REGARD)	88
Tabela 40. Liczba zmian w obrazie MRI; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (REGARD, Calabrese 2012)	89
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów z ≥1 nową CL wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a, i.m.INFβ-1a (Calabrese 2012)	91
Tabela 42. Zestawienie parametrów EBM –co najmniej 1 nowa CL w 1-rocznym okresie obserwacji; GA vs s.c.INFβ-1a (Calabrese 2012)	92
Tabela 43. Liczby i odsetki pacjentów bez aktywnych zmian w obrazie T2, bez zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem oraz bez zmian CAL wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)	92
Tabela 44. Zestawienie parametrów EBM – brak zmian ulegających wzmocnieniu gadolinem; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD)	92
Tabela 45. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD).....	93
Tabela 46. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD).....	94
Tabela 47. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas 2 letniego okresu terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; GA vs s.c.INFβ-1a (REGARD) ..	94
Tabela 48. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań BEYOND oraz BECOME, w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (skuteczność).....	96
Tabela 49. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań BEYOND oraz BECOME, w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (bezpieczeństwo).....	98

Tabela50. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań <i>REGARD</i> oraz <i>Calabrese 2012</i> , w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (skuteczność)	99
Tabela51. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>REGARD</i> , w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (bezpieczeństwo)	101
Tabela 52. Badania randomizowane z grupą kontrolną placebo (■■■■, <i>O1-9001E</i> , <i>9003</i>)	103
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (■■■■, <i>O1-9001E</i> , <i>9003</i>)	104
Tabela 54. ■■■■	105
Tabela 55. Ocena skuteczności (<i>O1-9001/9001E</i>)	106
Tabela 56. Ocena skuteczności (<i>9003</i>)	106
Tabela 57. Badania z długim okresem obserwacji (<i>Debouverie 2007</i> , <i>Miller 2008</i> , <i>Sindic 2005</i> , <i>US Pivotal Trial</i> , <i>European/Canadian Study</i>)	107
Tabela 58. Charakterystyka pacjentów (<i>Debouverie 2007</i>) [20]	108
Tabela 59. Charakterystyka pacjentów (<i>Miller 2008</i>) [21]	108
Tabela 60. Charakterystyka pacjentów (<i>Sindic 2005</i>) [22].....	109
Tabela 61. Charakterystyka pacjentów (<i>US Pivotal Trial</i>) [16, 17, 18]	109
Tabela 62. Charakterystyka pacjentów (<i>European/Canadian Study Group</i>) [19]	110
Tabela 63. Ocena skuteczności (<i>Debouverie 2007</i>) [20]	110
Tabela 64. Ocena skuteczności (<i>Miller 2008</i>) [21].....	111
Tabela 65. Ocena skuteczności (<i>Sindic 2005</i>) [22]	111
Tabela 66. Ocena skuteczności (<i>US Pivotal Trial</i>) [16, 17, 18]	111
Tabela 67. Ocena skuteczności (<i>European/Canadian Study Group</i>) [19].....	112
Tabela 68. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem octanu glatirameru w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]	114
Tabela 69. Działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru występujące powszechnie - w oparciu o informacje ze strony internetowej <i>Double Check MD</i> [8]	116
■■■■	117
■■■■	118
■■■■	118
Tabela 73. Badanie <i>FOCUS</i>	120
Tabela 74. Kryteria włączenia i wykluczenia (<i>FOCUS</i>) [1]	120
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa (<i>FOCUS</i>) [1]	121
Tabela 76. Wyniki ocenianych punktów końcowych (<i>FOCUS</i>) [1]	121
Tabela 77. Badanie <i>Metz 2004</i>	122
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa (<i>Metz 2004</i>) [2].....	122
Tabela 79. Poprawa w skali FIS (<i>Metz 2004</i>) [2].....	122
Tabela 80. <i>Badanie Ziemssen 2008</i>	123
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa (<i>Ziemssen 2008</i>) [3]	123
Tabela 82. Ocena w skali MFIS oraz VAS (<i>Ziemssen 2008</i>) [3].....	124
Tabela 83. Absencja w pracy (<i>Ziemssen 2008</i>) [3].....	124

Tabela 84. Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (GAP)[4]	127
Tabela 85. Najczęstsze powody nieprzestrzegania zasad leczenia* – wizyta wyjściowa (GAP) [4]	127
Tabela 86. Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (GAP Hiszpania)[2, 3]	128
Tabela 87. Najczęstsze powody nieprzestrzegania zasad leczenia – wizyta wyjściowa (GAP Hiszpania) [2, 3].....	128
Tabela 88. Odsetki pacjentów przestrzegających zasad leczenia (Halpern 2011)[5].....	130
.....	132
.....	133
.....	134
.....	135
.....	136
.....	137
.....	139
.....	140
.....	164
Tabela 98. Strategia wyszukiwania CRD 29.05.2012*	166
Tabela 99. Strategia wyszukiwania PubMed 29.05.2012*	166
Tabela 100. Strategia wyszukiwania Embase 29.05.2012*.....	168
Tabela 101. Strategia wyszukiwania Cochrane 29.05.2012*	169
Tabela 102. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	171
Tabela 103. Ocena wiarygodności badania <i>BEYOND</i>	171
Tabela 104. Ocena wiarygodności badania <i>BECOME</i>	172
Tabela 105. Ocena wiarygodności badania <i>REGARD</i>	172
Tabela 106. Ocena wiarygodności badania <i>Calabrese 2012</i>	173
Table 107. Charakterystyka badania <i>BEYOND</i>.....	174
Table 108. Charakterystyka badania <i>BECOME</i>.....	178
Table 109. Charakterystyka badania <i>REGARD</i>.....	181
Table 110. Charakterystyka badania <i>Calabrese 2012</i>	185
Tabela 111. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach Programu Lekowego (interferon beta-1a i -1b) (Obwieszczenie MZ z dnia 25.04.2012 r.)	191

21. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nastąpiła progresja w skali EDSS; GA vs 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND, BECOME</i>).....	67
Wykres 2. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpił rzut; GA vs 250 µg INFβ-1b (<i>BEYOND, BECOME</i>)	70
Wykres 3. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, których utracono z badania (<i>BEYOND, BECOME</i>) ..	74
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (<i>QUOROM</i>)	170