



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej
leku Copaxone (octan glatirameru)
we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie
roziane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu
terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem
glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz
u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-1/2012

Data ukończenia: 1 sierpnia 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK 27.06.2012	TAK (lata 1995-2010)	TAK
[REDACTED]	TAK 29.06.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK 02.07.2012	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK 09.07.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK 29.06.2012	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

<p>AI Skala Niewydolności Ruchowej (ang. <i>Ambulation Index</i>)</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>bd brak danych</p> <p>BDI-SF Skala Depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory-Short Form</i>)</p> <p>CAL łączna liczba zmian aktywnych (ang. <i>Combined Active Lesion</i>)</p> <p>CDMS pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod (ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i>)</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CIS klinicznie izolowany zespół (ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i>)</p> <p>DMTs leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Therapies</i>)</p> <p>EDSS Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)</p> <p>FIS Skala Oddziaływania Zmęczenia (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i>)</p> <p>GA ocan glatirameru (ang. <i>glatiramer acetate</i>)</p> <p>Gd gadolin</p> <p>GMF frakcja istoty szarej (ang. <i>gray matter fraction</i>)</p> <p>GNDS Skala Nieprawności Neurologicznej Szpitala Guy's (ang. <i>Guy's Neurological Disability Scale</i>)</p> <p>GRADE <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i></p> <p>HAS <i>Haute Autorite de Sante</i></p> <p>HR hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)</p> <p>HTA ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)</p> <p>i.m. domięśniowo (ang. <i>intramuscular</i>)</p> <p>INFβ interferon beta</p> <p>ITT analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)</p> <p>IVIg immunoglobuliny dożyłne (ang. <i>intravenous immunoglobulin</i>)</p> <p>JADAD skala oceny wiarygodności badań klinicznych</p> <p>KIDMUS <i>The French Kids MS Database</i></p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LMS-QoL <i>Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life</i></p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MRI obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)</p> <p>MS stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)</p> <p>msc miesiąc</p> <p>MSFC Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)</p> <p>N liczba pacjentów w grupie</p> <p>n liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy</p> <p>nd nie badano (ang. <i>not determined</i>)</p> <p>NL nowe zmiany (ang. <i>New Lesions</i>)</p> <p>NNH liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NS nieistotne statystycznie</p> <p>OR iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)</p> <p>OUN ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>p poziom istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)</p> <p>PICOS (T) populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji</p> <p>pkt punkty</p> <p>PL placebo</p> <p>PP pierwotnie postępująca (ang. <i>primary progressive</i>)</p> <p>PR postępująca z rzutami (ang. <i>progressive-relapsing</i>)</p> <p>PSUR Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)</p> <p>pts pacjenci (ang. <i>patients</i>)</p> <p>RCT randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy</p>
--

weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RRMS rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)

rż. rok życia

s.c. podskornie (ang. *subcutaneous*)

SD odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SP wtornie postępująca (ang. *secondary progressive*)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

tys. tysiąc

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

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

VAS *Visual Analogue Scale*

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

WMD-ważona różnica średnich zmian (ang. *weighted mean difference*)

vs versus

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

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	10
2.4. Problem zdrowotny	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania.....	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	43
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	56
4. Ocena analizy ekonomicznej	57
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	57
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	62
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	68
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	74
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	75

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	75
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	76
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	78
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	78
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	82
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	83
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.....	83
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	83
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	84
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	85
9.1. Rekomendacje kliniczne	85
9.2. Rekomendacje refundacyjne	90
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	95
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach.....	98
11. Opinie ekspertów.....	101
12. Kluczowe informacje i wnioski	105
13. Źródła	108
14. Załączniki.....	113

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

22.05.2012

MZ-PLA-460-12499-215/LP/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Pierwotny: 22.07.2012, po uzupełnieniu wymagań minimalnych: 12.08.2012

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Copaxone (octan glatirameru), 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 28 szt. – 4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1ml

Wnioskowane wskazanie: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Teva Pharmaceuticals Ltd., 5 Chancery Lane, Cliffords Inn, London EC4A 1BU, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Bayer Pharma AG - Betaferon (interferon beta-1b)
 2. Biogen Idec Ltd. - Avonex (interferon beta-1a)
 3. Elan Pharma International Ltd. - Tysabri (natalizumab)
 4. Merck Serono Europe Ltd. - Rebif interferon beta-1a
 5. Novartis Europharm Ltd. - Extavia (interferon beta-1b)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 23.05.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22.05.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-215/LP/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatiramer acetate), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 szt., 4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml, w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. Termin wydania rekomendacji 22 lipca 2012 r.

W dniu 19.06.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-1(5)/AKP_TI/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 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 spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 19.06.2012 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. pismem znak MZ-PLR-460-15430-2/BR/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku.

W dniu 10.07.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-15430-3/BR/12 uzupełnienie przesłane przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją leku Copaxone, w związku z tym termin wydania rekomendacji Prezesa uległ przesunięciu na dzień **12 sierpnia 2012 r.**

W dniu 22.06.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-1(12)/AKP/2012 zwrócono się z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o aktualizację danych dotyczących TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”, przekazanych pismem znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0259/W/24607/AKW z dnia 06.10.2011 (w trakcie oceny TPZ w 2011 r.), o dane za rok 2011 oraz w dniu 11.07.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-1(19)/AKP/2012 ponownie wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o aktualizację tych danych. Do dnia 01.08.2012 r. nie otrzymano odpowiedzi.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Do tej pory Agencja trzykrotnie wypowiadała się na temat wnioskowanej technologii, zestawienie uchwał i stanowisk przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie terapeutycznym „Leczenie stwardnienia rozsianego” [w tym preparatu Copaxone-przyp. analityka]. <u>Uzasadnienie:</u> Po zapoznaniu się z przedstawionymi dowodami naukowymi, oraz z uwagi na to, że nowy program terapeutyczny wyeliminował błędy (np. punktacja faworyzująca młodszych pacjentów), dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”[w tym preparatem Copaxone – przyp. analityka], jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia. <u>Uzasadnienie:</u> -poprawa sytuacji pacjentów w zakresie dostępu do terapii (rozszerzenie grupy docelowej), - leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu. <u>Uzasadnienie:</u> -efektywność kliniczna octanu glatirameru podobna do interferonów, - istnienie grupy pacjentów nietolerujących leczenia interferonami lub leczenie to jest nieskuteczne, - wskazane jest precyzyjne określenie wskazań do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów tego leku.</p>	<p>bd</p>
<p>Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> - brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby</p>	<p>bd</p>
<p>źródło: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12</p>		

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie uchwał i stanowisk dotyczących technologii alternatywnych w opinii AOTM przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta 1-a (Avonex, Rebif) oraz i interferon beta 1-b (Betaferon)			
TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 85/2011 z dn. 26 września 2011r. Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie terapeutycznym „Leczenie stwardnienia rozsianego” [w tym preparatów Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka]. <u>Uzasadnienie:</u> -przedstawione dowody naukowe, - wyeliminowanie błędów (punktacja faworyzująca młodszych pacjentów), - dopuszczenie do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia, - wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.	<u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” [w tym preparatami Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka], jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.” <u>Uzasadnienie:</u> - poprawa obecnej sytuacji w zakresie dostępu pacjentów do terapii (rozszerzenie grupy docelowej), - leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne oraz stosunkowo bezpieczne.
TPZ Leczenie postaci rzutowo- remisyjnej stwardnienia rozsianego	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r,	<u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie interferonu beta ze środków publicznych pod następującymi warunkami: ograniczenia kosztów zakupu leków, ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> jest to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.	bd

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Natalizumab (Tysabri)			
„Leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)”	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r, Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> w perspektywie potencjalnie śmiertelnych powikłań zależnych od długości terapii Tysabri, przedstawione dowody na bezpieczeństwo terapii mają zdecydowanie zbyt krótki horyzont czasowy, - stosowanie natalizumabu wiązałoby się z olbrzymimi, nieuzasadnionymi efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem, kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia :</u>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> - wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii poza horyzont dwuletni jest nieuprawnione (ze względu na charakter choroby, przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii), -populacja pacjentów z doniesień naukowych nie jest tożsama z populacją, która ma wskazania rejestracyjne do terapii natalizumabem, - populacja docelowa technologii wnioskowanej może być bardziej obciążona, wyniki analizy efektywności klinicznej natalizumabu vs placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu, -wyniki porównań pośrednich natalizumabu z interferonem beta wskazują na znamienne niższe ryzyko wystąpienia rzutu SM w grupie natalizumabu, brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmniejszenia występowania rzutów SM oraz odsetka pacjentów z progresją choroby, -ryzyko wystąpienia ognisk demielinizacyjnych w grupie natalizumabu znamienne niższe niż w grupie interferonu beta. - ryzyko rozwoju progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) wzrasta wraz z liczbą przyjętych dawek natalizumabu i wydaje się wzrastać po dwóch latach podawania natalizumabu, - finansowanie schematu leczenia natalizumabem ze środków publicznych zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej, rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, - trudne do oszacowania bezpieczeństwo terapii natalizumabem oraz wyniki analizy ekonomicznej określającej koszt ok. 770 tys. złotych / QALY wskazują na brak efektywności kosztowej i wysokie ryzyko stosowania przedmiotowego schematu leczenia.</p>
źródło: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12			

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Kraków 2012:

„Stwardnienie rozsiane ang. *multiple sclerosis* jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.(...)”

Epidemiologia

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

Kraków 2012:

Zapadalność

„Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. [Pugliatti 2006], roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100000 osób [Pierzchała 2009]. 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 [Szczeklik 2011, www.ptsr.org.pl]”.

Rozpowszechnienie

„Stwardnienie rozsiane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. chorych występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych [Loma 2011, Pugliatti 2006, Morris 2012]. 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.”

Szacowania dotyczące liczby przypadków w Polsce

Tabela 3. Populacja chorych na RRMS w Polsce

Populacja	Dane wnioskodawcy	W opinii ekspertów				
Ogółem	30-40 tys*	40-45 tys**	40-45 tys**	-	340 tys (w przeciągu 17 lat), 11-12tys (DMTs), 2500-3000 byłoby leczone GA, w oparciu o dane TPZ 2011 (4757os) 1000-1600	-
pediatryczna	4/100 tys (110 dzieci/rok)**	110 dzieci/rok, 2-10/100tys rocznie	-	50** W przypadku refund. GA w I linii kolejne 20	Zachorowalność (<16 rż) 4/100 tys populacji ogólnej, 110 dzieci/rok	50 osob/rok (12-18 rż), 10 kolejnych w 1 roku TPZ**

*raport dot. TPZ, AOTM 2011, ** szacowanie własne

Tabela 4. Ilość niepowtarzalnych numerów PESEL pacjentów biorących udział w TPZ Leczenie stwardnienia rozsianego.

Substancja czynna	2009		2010	
	≥12<18	≥18	≥12<18	≥18
GA 1mg	0	377	0	420
INFβ-1a 0,022mg	5	21	3	16
INFβ-1a 0,03mg	5	606	7	709
INFβ-1a 0,044mg	14	584	7	678
INFβ-1b 0,3mg	22	2111	16	2425
INFβ-1b stat. 0,3mg	0	0	0	105
suma	46	3699	33	4353

[Pismo NFZ]

Tabela 5. Ilość niepowtarzalnych numerów PESEL pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącymi G35 występującymi w bazie informatycznej NFZ w podziale na lata z wyodrębnieniem prawdopodobnej populacji w 3 letnim horyzoncie czasowym

Rozpoznanie główne lub współistniejące	Rok		
	2008	2009	2010
G35	40036	43529	43989
3 letni horyzont czasowy	36862		

[Pismo NFZ]

Etiologia i patogeneza

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

Kraków 2012:

„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 oraz zakażenie wirusowe (głównie wirusami latentnymi). Odpowiedź organizmu ma charakter zapalny. Limfocytom T, uczestniczącym w reakcji, i wydzielanym przez nie cytokinom przypisuje się największą rolę w ostatecznym niszczeniu mieliny.(...) 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 [Loma 2011].”

Klasyfikacja

„Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” [redacted], Kraków 2012:

„Stwardnienie rozsiane może występować pod postacią [Lublin 1996]:

- rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting* – RR) – następujące po sobie rzuty i remisje;
 - pierwotnie postępującą (*primary progressive* – PP) – przebieg od początku bez rzutów;
 - wtórnie postępującą (*secondary progressive* – SP) – przebieg początkowo przebieg 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.”

Obraz kliniczny

„Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” [redacted], Kraków 2012:

„Różnorodne objawy choroby są rezultatem wielogniskowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Zwykle u 1 pacjenta obserwuje się kilka symptomów schorzenia, wśród których najczęściej wymienia się: zaburzenia wzroku, problemy z równowagą i koordynacją ruchów, zaburzenia napięcia mięśniowego (spastyczność), zmiany w odbiorze bodźców, zaburzenia mowy, męczliwość, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i jelit, zaburzenia w sferze seksualnej, nadwrażliwość na ciepło, zaburzenia percepcji oraz zaburzenia emocjonalne. (...) [redacted]

”

Diagnostyka

„Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” [redacted], Kraków 2012:

„Do diagnostyki MS stosuje się obecnie *Kryteria McDonald* (...) W 2010 roku opracowana została tzw. rewizja kryteriów *McDonald* [Polman, 2011]. (...) [redacted]

”

rozpoznania SM. (...) Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne. Najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Niepomyślnie jest natomiast rokowanie w postaciach pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu SM poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco – zwalniający i 50% w postępującej fazie choroby. Czynniki pogarszające rokowanie to: płeć męska, zachorowanie po 40 rż., wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekle postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby. Po 15 latach trwania choroby ~60% pacjentów porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować. W 10 – 30% przypadków choroba przebiega łagodnie. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby.”

[Rowland 2005]

„Nie ma wiarygodnych wskaźników prognostycznych, a uogólnienia nie zawsze znajdują zastosowanie w indywidualnych przypadkach. Czynniki przemawiającymi za dobrym rokowaniem (w kolejności od najważniejszego) są: niewielkie ograniczenie sprawności po 5 latach trwania choroby, pełne i szybkie ustąpienie objawów początkowych, początek choroby przed 35 rokiem życia, w pierwszym roku trwania SM wystąpienie tylko jednego objawu patologicznego, ostry początek pierwszych objawów oraz krótkie utrzymywanie się objawów ostatniego rzutu. Początek SM pod postacią zaburzeń czucia lub łagodnego zapalenia nerwu wzrokowego związany jest zwykle z dobrym rokowaniem. Czynniki świadczącymi o złej prognozie są: początek wielobjawowy, objawy mózdkowe pod postacią ataksji lub drżenia, zawroty głowy oraz objawy uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych. (...) SM ma tylko niewielki wpływ na przewidywaną długość życia, natomiast inwalidztwo stanowi bardzo duży problem. Po 10 latach 70% pacjentów z SM nie pracuje w pełnym wymiarze godzin z powodu zaburzeń funkcji poznawczych i pamięci, spastycznej paraparezy, niezdolności ruchów lub zaburzeń zwieraczowych. Śmierć z powodu SM jest rzadka. (...) W ciągu ostatnich dziesięcioleci średni czas przeżycia wśród pacjentów z SM wzrósł z 25 do 35 lat. Prawdopodobnie wynika to z lepszego leczenia zakażeń i odleżyn.”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań 20 mg/ml, podskórna, 28 szt. – 4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml, ampułkostrzykawki ze szkła bezbarwnego (typ I) z tłokiem PP z gumy bromobutylowej w blisterach PCV w tekturowym pudełku, EAN: 5909990017065
Substancja czynna	Octan glatirameru
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania	Mechanizm(-y) działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie jest (nie są) w pełni wyjaśnione. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 12.12.2006
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 12.12.2006
Wnioskowane wskazanie	I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.
Wskazanie zarejestrowane odpowiadające wskazaniu wnioskowanemu	Produkt Copaxone jest wskazany do zmniejszania częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego. Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie. Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie lek Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone u dzieci poniżej 12 roku życia koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów. Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu Copaxone u pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	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.
Przeciwwskazania	Produkt Copaxone jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na octan glatirameru lub mannitol oraz u kobiet w ciąży
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

W USA Copaxone jest uznany za lek sierocy:

<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ListsofOrphanProductDesignationsandApprovals/UCM135132.pdf>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program terapeutyczny
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1061.0, Glatirameri acetat
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie dotyczy

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego (porównanie z aktualnie obowiązującym programem)

	Program lekowy proponowany przez wnioskodawcę	Program obecnie obowiązujący (od 01.07.2012)
Nazwa programu	"Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru"	„Leczenie stwardnienia rozsianego”
Cel programu	Zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych SM pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej, poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby, zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa.	
Substancje czynne	Octan glatirameru (GA)	Octan glatirameru (GA), IFN β -1a, IFN β -1b
Kryteria włączenia do programu dla octanu glatirameru (GA)	1) wiek od 12 roku życia; 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda; włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście; 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji: czas trwania choroby (0 - 3 lat - 6 pkt, 3 - 6 lat - 4 pkt, 6 - 10 lat - 2 pkt, powyżej 10 lat - 1 pkt); postać choroby (rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt); liczba rzutów choroby w ostatnim roku (3 i więcej - 5 pkt, 1 - 2 - 4 pkt, brak rzutów - 1 pkt); stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) – objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadzeniobiorca samodzielnie chodzący): EDSS 0 – 2 - 6 pkt, EDSS 2,5 – 4 - 5 pkt, EDSS 4,5 – 5 - 2 pkt, EDSS powyżej 5 - 1 pkt); 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.	1) wiek powyżej 18 roku życia;
Kryteria wyłączenia z programu dla GA	1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol; 2) współtowarzysząca inna postać choroby; 3) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia; 4) ciąża.	
Dawkowanie i sposób podawania GA	U osób dorosłych: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.	Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.
	U dzieci i młodzieży: codziennie 20 mg podskórnie	
Monitorowanie leczenia	Badania laboratoryjne (badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, TSH; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny bez i po kontraście; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 30 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowodzeniowym), przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące; rezonans magnetyczny – po każdym 12 miesiącach leczenia bez i po kontraście.	
Kryteria zakończenia udziału w programie	Maksymalny czas leczenia wynosi 60 miesięcy (5 lat): 24 miesiące z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy (kryteria przedłużenia leczenia octanem glatirameru o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia: brak rzutów lub rzuty łagodne lub 1 rzut umiarkowany; lub brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia; brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym). Po 12 miesiącach każdego roku trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji: 1) liczba i ciężkość rzutów: 2 lub więcej rzutów, lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach; progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5; 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2; przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego we wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, w skali EDSS powyżej 6 punktów.	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 10 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej (bez wyodrębnienia populacji pediatrycznej)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje					inne	Link
		GA	INFβ-1a	INFβ-1b	Natalizumab			
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2005	+	+	+	+		http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%20rozsziane	
Świat	International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis, Freedman, 2002	+	+	+			http://msj.sagepub.com/content/8/1/19.abstract	
Anglia	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2003, 2004	+					http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf	
Australia	Australian Government Department of Health and Ageing, 2008	+	+	+	+		http://www.healthpolicy.cn/rdfx/jbywzd/gjy2/adly/ywml/201002/P020100227576500941349.pdf http://pbs.gov.au/meds%2Fpi%2Fswpcopax10210.pdf	
	The Royal Australian College of General Practitioners, 2010, 2011	+	+				http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf	
Dania	Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010	+	+	+	+	mitoksantron	http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedssblad/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm	
Francja	Prescrire, 2009		+				http://www.english.prescrire.org/en/B3F15666592D65F400353863FB36C78C/Download.aspx	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				inne	Link
		GA	INFβ-1a	INFβ-1b	Natalizumab		
Niemcy	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006	+	+	+	+	IVIg*, azatiopryna	http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf
	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2008	+	+	+	+	Azatiopryna, mitoksantron	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050_S1_Multiple_Sklerose_Diagnostik_und_Therapie_10-2008_10-2013.pdf
USA	American Academy of Neurology 2002	+	+	+		Glukokortykoidy, azatiopryna, kladrybina, mitoksantron, IVIg,	http://f.i-md.com/medinfo/material/bca/4eb217fd44ae9d3f78b07bca/4eb2181644ae9d3f78b07bcd.pdf http://www.neurology.org/content/58/2/169_full
	American Academy of Family Physicians (AAFP), 2004	+	+	+		mitoksantron	http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html

*) IVIg - immunoglobuliny dożylnie

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, wyodrębnienie populacji pediatrycznej (12-18 rż)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				inne	Link
		GA	INFβ-1a	INFβ-1b	Natalizumab		
Polska	Pokryszko-Dragan, 2010	+			+	kortykosteroidy, IVIg*, plazmafereza, azatiopryna, mitoksantron	http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
	Wilczek, 2010	+	+	+		Metyloprednizolon, IVIg*, plazmafereza	http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-75-82.pdf

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje					inne	Link
		GA	INFβ-1a	INFβ-1b	Natalizumab			
	PTSR, 2009	+	+	+			http://www.dobropowraca.pl/cms/images/stories/dobro/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf	
Świat	Banwell, 2011	+	+	+	+	Kortykosteroidy, IVIg*, plazmafereza, mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprina.	http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf	
	IPMS SG	2010	+	+	+	Azatioprina, IVIg, mitoksantron		
		Pohl 2007	+	+	+	Cyklofosfamid	http://www.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S54	
Europa	Ghezzi 2010	+	+			http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685764		
Niemcy,	Huppke, 2010	+	+	+		http://www.childrenms.de/downloads/A_Practical_Guide_to_Pediatric_Multiple_Sclerosis.pdf		
Wielka Brytania	ABN, 2009	+	+	+		http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf		

*) IVIg - immunoglobuliny dożylnie, IPMSSG-International Pediatric MS Study Group

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Populacja	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	12-18 r.ż	Interferon beta-1a i 1b (bd ilości pacjentów leczonych daną technologią)	Interferon beta-1a Interferon beta-1b	Ceny zbliżone, niższe od cen preparatów najnowszych generacji	Interferon beta, skuteczność porównywalna z octanem glatirameru	Octan glatirameru i interferon beta, zgodnie z wytycznymi amerykańskimi (Johnston 2012) i europejskimi (Ghezzi 2010a)
	>18 r.ż	Brak aktywnego leczenia (92% pacjentów); aktywne leczenie (8%), w tym: Interferon beta 1-a (ok. 54%), interferon beta-1b (ok. 32%)				
[REDAKTOWANE]	12-18 r.ż	Interferony beta 1a i 1b	Copaxone może częściowo zastąpić interferony beta 1a i 1b (brak istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych, ceny tych leków są porównywalne)	Interferon beta 1a i 1b mają zbliżoną cenę. Prawdopodobnie najtańszy jest Betaferon, jednakże w różnych ośrodkach ceny leków ustalanych na drodze przetargu mogą być zróżnicowane.	Porównywalna skuteczność Interferonu beta 1a, 1b oraz octanu glatirameru. Podstawowe znaczenie ma jak najszybsze włączenie leczenia immunomodulującego i prowadzenie go do czasu, gdy jest ono skuteczne.	Octan glatirameru i interferon beta (Ghezzi 2010a, Johnston 2012)
	>18 r.ż					Octan glatirameru i interferon beta (AAN, ABN)

Ekspert	Populacja	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	12- 18 r.ż	Interferon beta (ok. 30 chorych/rok)	Interferon Beta zostanie zastąpiony w 25% (w pierwszym roku programu).	Interferon beta i octan glatirameru są podobne cenowo.	Interferon beta i octan glatirameru.	Octan glatirameru oraz betaferony
	>18 r.ż.	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
[REDAKTOWANE]	12- 18 r.ż	Interferony beta 1a i 1b	Copaxone będzie równorzędną terapią (I linii) do stosowanych już interferonów beta. Ekspert zwrócił uwagę, że zwiększy się tym samym liczba osób leczonych lekami modyfikującymi przebieg SR i mogą zniknąć kolejki pacjentów oczekujących na ten sposób leczenia.	Obecnie – terapia preparatem Avonex	Interferony beta 1b i 1a, których skuteczność jest porównywalna. Z obserwacji własnych i informacji ustnych nie można wyrokować o różnych stopniach skuteczności stosowanych preparatów.	Interferony beta i octan glatirameru
	>18 r.ż				Interferony beta 1b i 1a, których skuteczność jest porównywalna	Brak odpowiedzi

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w opinii organizacji reprezentujących pacjentów


Ekspert	Populacja	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	12- 18 r.ż				Jeśli choroba przybiera postać agresywną a niepełnosprawność szybko narasta podaje się natalizumab.	Octan glatirameru jako lek I rzutu u dzieci
	>18 r.ż	Interferon beta 1a, interferon beta 1b, brak leczenia	interferony	Ceny zbliżone, niższe od cen preparatów najnowszych generacji.	Przeciwciało monoklonalne - natalizumab lub fingolimod - preparaty o większej skuteczności ale też większym ryzyku pojawienia się objawów niepożądanych. Podaje się je u części chorych z agresywną postacią choroby w II linii leczenia	Octan glatirameru na równi z interferonami beta 1a i 1b w I linii leczenia

Tabela 14. Koszt substancji czynnych stosowanych w programie w podziale na lata i grupy wiekowe.

Rok realizacji	Nazwa produktu rozliczeniowego	Koszt	≥12 <18	≥18
2009	Glatirameri acetat -p-pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	8 482 152,52 zł	0,00 zł	8 482 152,52 zł
	Interferon beta -1a -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,022 mg	349 375,00 zł	54 125,00 zł	295 250,00 zł
	Interferon beta -1a p-pozajelitowo (parenteral) – 0,03 mg	17 088 642,88 zł	117 000,00 zł	16 971 642,88 zł
	Interferon beta -1a -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,044 mg	17 349 556,83 zł	427 375,00 zł	16 922 181,83 zł
	Interferon beta -1b -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,3 mg	58 179 856,89 zł	498 781,63 zł	57 681 075,26 zł
2009 suma		101 449 584,12 zł		
2010	Glatirameri acetat -p-pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	9 605 483,52 zł	0,00 zł	9 605 483,52 zł
	Interferon beta -1a -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,022 mg	297 000,00 zł	22 500,00 zł	274 500,00 zł
	Interferon beta -1a p-pozajelitowo (parenteral) – 0,03 mg	18 789 589,95 zł	162 000,00 zł	18 627 589,95 zł
	Interferon beta -1a -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,044 mg	18 691 750,00 zł	267 500,00 zł	18 424 250,00 zł
	Interferon beta -1b -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,3 mg	65 086 058,62 zł	429 915,93 zł	64 656 142,69 zł
	Interferon beta -1b stat. -p-pozajelitowo (parenteral) – 0,3 mg	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Suma 2010		112 469 882,10 zł		

[Pismo NFZ]

Tabela 15. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu z godnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28.06.2012

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
u	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2824,2	3021,89	3021,89	wa	rd	0 zł

	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwan, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4 167,72	4 459,46	4 372,79			
	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwan, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4 086,72	4 372,79	4 372,79			
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwan podskórnych, 24 mln j m./ml	2 wkł. a 1,5ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3 528,36	3 775,35	3 775,35			
	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml , roztwór do wstrzykiwan 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	5909990568819	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3 818,88	4 086,20	4 086,20			
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 271,50	3 271,50			
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwan, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2 862,00	3 062,34	3 062,34			
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwan, 20 mg/ml	28 amp.-strz. a 1 ml	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	2 700,00	2 889,00	2 889,00			
http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ma=020309										

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Interferon beta 1a	Wybrane leki zawierają substancje czynne finansowane w ramach aktualnego TPZ Leczenie Stwardnienia Rozsianego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 26.04.2012r	Wybór zasadny, aktualne Obwieszczenie MZ z dn. 28.06.2012 r. dot. TPZ nie zmienia komparatorów
Interferon beta 1b		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 17. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo Copaxone (octan glatirameru) w I linii leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Giovanoni 2012 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation	Cel: przegląd badań oceniających tolerancję leków DMT i przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów z MS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1993 do października 2008 r.	Populacja: Pacjenci z RRMS leczeni DMTs (I linia) Interwencje: GA (20 mg codziennie), i.m. INFβ-1a (30 μg 1 x tyg.), s.c.INFβ-1a (44 μg 3 x tyg.), s.c.INFβ-1b (250 μg co drugi dzień) Punkty końcowe: Progresja niepełnosprawności, wskaźnik rzutów, bezpieczeństwo, <i>adherence</i> Metodyka: badania dotyczące co najmniej 40 pts z RRMS poddanych aktywnemu leczeniu DMTs Inne: publikacja w jęz. ang.	Włączone badania: 151 publikacji, w tym badania RCT i badania obserwacyjne Wnioski autorów przeglądu: pacjenci leczeni DMTs doświadczają w dużym stopniu działań niepożądanych, w szczególności objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto stosowanie się do metod leczenia jest niskie.
Balak 2012 <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Biogen Idec	Cel: przegląd badań oceniających częstość występowania działań niepożądanych, <i>adherence</i> oraz jakość życia pacjentów z MS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 21 maja 2011	Populacja: Pacjenci z RRMS leczeni DMTs (I linia) Interwencje: s.c.GA, s.c. INFβ-1a, i m. INFβ-1a, s.c. INFβ-1a Punkty końcowe: reakcje w miejscu wstrzyknięcia Metodyka: badania dotyczące pacjentów z RRMS poddanych aktywnemu leczeniu DMTs Inne: publikacja w jęz. ang.	Włączone badania: 55 publikacji, w tym badania RCT, badania obserwacyjne Wnioski autorów przeglądu: leczenie pacjentów z MS lekami z grupy DMTs często związane jest z lokalnymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia oraz szeroką gamą innych skórnych działań niepożądanych.

W wyniku przeglądu literatury naukowej wnioskodawca zidentyfikował dodatkowo jedną, aktualną publikację spełniającą formalne wymogi przeglądu systematycznego, w której oceniano efektywność kliniczną octanu glatirameru w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [La Mantia 2010]. Autorzy włączyli cztery badania randomizowane porównujące bezpośrednio octan glatirameru z placebo, publikacje te nie zostały uwzględnione w głównej części przeglądu wnioskodawcy z uwagi na konieczność bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem, stosowanym w polskiej praktyce klinicznej jakim jest interferon beta. Agencja zidentyfikowała dodatkowo dwa przeglądy systematyczne (Giovanoni 2012 i Balak 2012) dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunomodulujących w leczeniu MS. Publikacje te ukazały się po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca poddał ocenie analizę efektywności klinicznej octanu glatirameru podawanego podskórnym raz na dobę w dawce 20 mg w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnym w dawce 44 mg trzy razy w tygodniu oraz podawanym domięśniowo w dawce 30 mg raz w tygodniu, oraz interferonem beta-1b w dawkach 500 i 250 mg podawanym co drugi dzień w leczeniu pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wnioskodawca podał również wyniki analizy efektywności octanu glatirameru z grupą kontrolną placebo (RCT), jednak dane te nie były włączone do analizy głównej i zostały zamieszczone w dodatkowych informacjach z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Celem raportu Wnioskodawcy była 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?

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych wnioskodawca skonstruował 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 dostosował do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukał następujące zasoby: 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 wnioskodawca przeszukał także bazy: MEDLINE (przez PubMed) oraz EMBASE. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych wnioskodawca przeprowadził 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. 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. Należy mieć na uwadze, że ani na etapie konstrukcji strategii wyszukiwania badań pierwotnych (jak również wtórnych), ani na etapie selekcji badań, Wnioskodawca nie zastosował ograniczenia odnośnie zakresu wieku pacjentów. W związku z czym wyszukiwanie zostało przeprowadzone na populację ogólną pacjentów z RRMS, 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 dyskusji włączono opracowanie wtórne będące przeglądem systematycznym (kryteria Cook'a) dotyczącym stosowania octanu glatirameru wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Agencja odnalazła dodatkowe dwa przeglądy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunomodulujących, które ukazały się po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	nieadekwatna populacja: pacjenci z pojedynczym klinicznym epizodem (CIS);	
Interwencja	octan glatirameru podawany raz na dobę, podskórnie, w dawce 20 mg	nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku niezgodny ze wskazaniem	
Komparatory	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;	brak aktywnej grupy kontrolnej;	W programie lekowym uwzględnia się jedynie dawkę 250 µg interferonu beta-1b dlatego też dane dotyczące dawki 500 µg interferonu beta-1b zostały pominięte w niniejszym raporcie; w programie lekowym uwzględnia się trzy dawki interferonu beta -1a: 22 µg s.c., 44 µg s.c. oraz 30 µg i.m., natomiast dostępne są badania dla dawek 30µg i 44 µg.
Punkty końcowe	zapobieganie lub opóźnienie progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (lub MSFC); roczny wskaźnik rzutów; czas do wystąpienia pierwszego rzutu; niewystąpienie rzutu; zmiany w obrazie MRI; <i>compliance</i> , jakość życia; bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania, działania niepożądane);	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	
Typ badań	RCT, porównanie <i>head-to-head</i> (GA vs. INFβ-1b; GA vs. INFβ-1a)	badania inne niż RCT, opracowania wtórne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych;	W procesie systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 opracowania pierwotne, które nie spełniały kryteriów włączenia ze względu na typ badań do analizy głównej, dot. efektów zastosowania terapii octanem glatirameru oraz interferonami beta-1a oraz beta-1b w populacji pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzieży).
Inne kryteria	Brak	brak	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące octan glatirameru z interferonem beta 1b (BEYOND, BECOME) i 2 badania porównujące octan glatirameru z interferonem beta 1a (REGARD, Calabrese 2012).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań BEYOND, BECOME, REGARD, Calabrese 2012, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badania dotyczące długiego horyzontu czasowego <5lat (Debouverie 2007, Miller 2008, Sindic 2005, US Pivotal Trial (Johnson 2000, Johnson 2003, Ford 2010), 9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Rovaris 2007), dotyczące jakości życia (Jongen 2010 (FOCUS Study), Metz 2004, Ziemssen 2008), [REDACTED]

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
BEYOND (O'Connor 2009, Comi, 2007) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health Care Pharmaceuticals	RCT, wieloośrodkowe (liczba ośrodków: 198), trzy ramiona, RCT, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFβ-1b nad GA), 3 pkt w skali Jadad *Zaślepienie dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany	GA (20mg/dobę) vs INFβ-1b (250 µg/co drugi dzień) oraz GA (20mg/dobę) vs INFβ-1b (500 µg/co drugi dzień) I linia leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; - pacjenci z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; - pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przebiegu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby; - od 0 do 5 punktów w skali EDSS <u>Kryteria wykluczenia:</u> - 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 leczeni lub 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 γ-globulinopatia; - Ostre reakcje nadwrażliwości, alergia na którykolwiek z badanych leków; - Niemożliwość wykonania u pacjenta MRI; - Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; <u>Liczebność grup:</u> INFβ-1b (500 µg): 899, INFβ-1b (250 µg): 897, GA: 448	<u>Pierwszorzędowe:</u> Ryzyko nawrotu choroby (roczny wskaźnik rzutów, czas do pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu) <u>Drugorzędowe:</u> Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Zmiany w obrazie MRI Utrata pacjentów z badania ogółem Rezygnacja pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych Działania niepożądane <u>Bezpieczeństwo:</u> Utrata pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>BECOME (Cadavid 2009, Wolansky 2007, Cadavid 2007, Cadavid 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Shering Pharma</p>	<p>RCT, wielośrodkowe (liczba ośrodków: 2), dwa ramiona, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFB-1a nad GA w ilości aktywnych zmian (CAL) na podstawie badania MRI, 3 pkt w skali Jadad</p> <p>*Zaślepienie dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany oraz pielęgniarki opisującej skalę MSFC</p>	<p>GA (20mg/dobę) vs INFB-1b (250 µg/co drugi dzień)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; - pacjenci z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego (81%) lub CIS (19%) – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; - pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przebiegu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby; <p>Pacjenci, u których wystąpił pierwszy zdefiniowanych klinicznie epizod zdefiniowany jako wystąpienie ogniska demielinizacji w przebiegu 6 miesięcy i zmian rozsianych w miejscu i czasie;</p> <p>- od 0 do 5 punktów w skali EDSS</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci, u których wystąpił nawrót pomiędzy okresem <i>screeningu</i> a 1 dniem badania; -Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; -Niemożliwość wykonania u pacjenta badania MRI; -Alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminy, INF, 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 INF lub GA; -Uprzednie stosowanie napromieniania całego ciała, przeciwciał monoklinalnych, mitoksantron, cyklofosfamidu, kladrybiny azatiopryna, mykofenolan, IVIG, lub cyklosporyny A, lub kortykosteroidów w ciągu poprzedzających 21 dni. <p><u>Liczebność grup:</u> INFB-1b: 36, GA: 39</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiany w obrazie MRI (liczba CAL (<i>combined active lesion</i>) przypadająca na skan</p> <p><u>Drugorzędowe</u> Liczba nowych zmian patologicznych i nawrotów choroby (wskaźnik rzutów) w ciągu 2 lat Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Progresja niepełnosprawności w skali MSFC Compliance Utrata pacjentów z badania Działania niepożądane</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Utrata pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>REGARD (Mikol 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Biogen Idex, Impax, Merck Sereno, Teva</p>	<p>RCT, wielośrodkowe (liczba ośrodków: 81), dwa ramiona, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFB-1a nad GA), 3 pkt w skali Jadad</p> <p>*Zaślepienie dotyczyło jedynie neurologa oceniającego progresję w skali EDSS</p>	<p>GA (20mg/dobę) vs INFB-1a (44 µg/co drugi dzień)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -Pacjenci pomiędzy 18 a 60 rokiem życia; -Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; -Od 0 do 5 punktów w skali EDSS -Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przeciągu ostatnich roku przed przystąpieniem do badania wystąpiły przynajmniej jeden rzuty choroby; -Pacjenci klinicznie stabilni lub u których wystąpiła poprawa neurologiczna w okresie 4 tygodni przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -Kobiety w ciąży lub karmiące; -Pacjenci, z postępującą postacią MS; -Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; -Pacjenci leczeni steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania; -Leczenie jakimkolwiek INF, GA lub kładrybiną; -Uprzednie stosowania radioterapii lub transfuzja w ostatnich 3 miesiącach przed badaniem; -Uprzednie stosowania dożylnych przeciwciał w ostatnich 6 miesiącach przed badaniem; -Terapia przeciwcytokinowa lub cytokinami w okresie 12 miesięcy przed badaniem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> INFB-1a: 386, GA: 378</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u> Wskaźnik rzutu (czas do pierwszego rzutu w ciągu 96 tygodni)</p> <p><u>Drugorzędowe</u> Średnia liczba aktywnych zmian T2 Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu gadolinowemu Zmiana w objętości zmian ulegających wzmocnieniu gadolinowemu Zmiana w objętości zmian T2 Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Zmiany w obrazie MRI Utrata pacjentów z badania Działania niepożądane</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane</p>
<p>Calabrese 2012 (Calabrese, 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono S.A..</p>	<p>RCT, jednośrodkowe, prospektywne, pojedyncze zaślepienie okres obserwacji: 2 lata, 3 pkt w skali Jadad</p> <p>*zaślepienie dot. badaczy oceniających skany</p>	<p>GA (20mg/dobę, s.c.) vs INFB-1a (44 µg/ 3razy w tyg. s.c.) vs INFB-1a (30 µg/raz w tyg. i m.)</p> <p>I linia leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku od 18 do 55 rz.; Pacjenci ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonalda; Liczba punktów w skali EDSS ≤5; · Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci uprzednio poddani terapii immunosupresyjnej.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> GA: 48, INFB-1a (44µg s.c.): 46, INFB-1a (30µg i.m.) 47</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)

GA – octan glatirameru (glatiramer acetate), INFB – interferon beta, s.c. – podskórnym (subcutaneous), im – domięśniowo (intramuscular)

W przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono również porównanie octanu glatirameru z placebo, gdzie włączono badania: [redacted] **01-9001E / USA** (US Pivotal Trial (Johnson 1995, Johnson 1998; [redacted], 9003 / **Europa/Kanada** 9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Comi 2001; Rovaris 2001; [redacted]). We wszystkich tych badaniach wykazano przewagę octanu glatirameru nad placebo. W badaniach randomizowanych w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20mg) w porównaniu do grupy przyjmującej **placebo** zaobserwowano statystycznie istotne wyższe wartości dla punktów końcowych: niewystąpienie rzutu choroby (różnica istotna statystycznie w jednym z dwóch badań), wskaźnik redukcji rzutów w stosunku do stanu wyjściowego, czas do wystąpienia rzutu (różnica istotna statystycznie w jednym z dwóch badań), natomiast niższe wartości dla punktów końcowych: średni 2-letni wskaźnik rzutów, zmiana w skali EDSS, wyjściowa mediana skumulowanej liczby zmian T1 Gd+. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego niewystąpienie progresji choroby.

Tabela 20 Badania dotyczące długiego horyzontu czasowego (> 5 lat)

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Debouverie 2007	Prospektywne badanie obserwacyjne, jedno ramię, okres obserwacji: 3,5-8 lat	GA (20 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-70 lat, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania INFβ, kobiety o potencjale rozrodczym zobowiązane są do stosowania antykoncepcji <u>Kryteria wykluczenia:</u> stwierdzona nadwrażliwość na GA lub mannitol, zaburzenia funkcji poznawczych niepozwalające na rozumienie celu i konsekwencji terapii <u>Liczebność grup:</u> faza wstępna 637, extension: 205	Średni roczny wskaźnik rzutów, pacjenci z >=3 rzutów w ciągu 2 lat, ocena w skali EDSS, pacjenci z progresją <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane
Miller 2008	badanie obserwacyjne, jedno ramię, okres obserwacji: do 22 lat	GA (20 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z RRMS, brak kryterium wieku, brak kryterium stopnia niepełnosprawności, brak kryterium udziału we wcześniejszych badaniach klinicznych z zastosowaniem octanu glatirameru, kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane do antykoncepcji, zobowiązanie się do nieuczestniczenia w innych badaniach klinicznych dotyczących długoterminowego przyjmowania leków na RRMS <u>Kryteria wykluczenia:</u> wycofanie zgody pacjenta <u>Liczebność grup:</u> 46	Średni roczny wskaźnik rzutów, średnia zmiana w skali EDSS, pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane
Sindic 2005 rozszerzona faza otwarta badań	badanie obserwacyjne typu „open-label”, wielośrodkowe, jedno ramię, okres obserwacji: średnio 5,8 lat	GA (20 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowane stwardnienie rozsiane, pełnoletność (powyżej 18 lat), wartość w skali EDSS poniżej 6,0 <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczebność grup:</u> 134	średnia końcowa wartość w skali EDSS, pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS, ambulation index (skala niewydolności ruchowej), pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali AI <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
US Pivotal Trial (Johnson 2000, Johnson 2003 (open label), Ford 2010)	RCT, II etapy, dwa ramiona, potem jedno ramię, kontrola placebo w I etapie, okres obserwacji: 5-7 lat, wyniki dostępne dla okresu lat 15	GA (20 mg), placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowane RRMS, EDSS 0-5, minimum 2 rzuty choroby w przeciągu 2 lat poprzedzających badanie, podpisane oświadczenie świadomej zgody na udział w badaniu <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczebność grup:</u> GA: 101, najpierw placebo, potem GA: 107; pacjenci spełniający warunek przyjęcia ≥ 1 dawki GA: 100 (II etap)	<u>Pierwszorzędowe:</u> wskaźnik rzutów (roczny wskaźnik rzutów, brak rzutów), zmiany neurologiczne (poprawa/bez zmian), zmiana w skali EDSS <u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów wolnych od rzutów, odsetek pacjentów z trwałą progresją choroby, średnia zmiana w skali EDSS między dwoma grupami <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane
9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Rovaris 2007)	RCT, potem obserwacyjne, dwa ramiona, kontrola placebo, okres obserwacji: średnio 5,8 lat	GA (20 mg), placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowane RRMS, EDSS 0-5, co najmniej jeden udokumentowany rzut choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, co najmniej jedna zmiana wzmocniona gadolinowo w badaniu MRI <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża, karmienie piersią, niemożność przeprowadzenia MRI, nadwrażliwość na Gd <u>Liczebność grup:</u> GA: 73, placebo: 69	brak rzutów, ocena w skali EDSS, pogorszenie w skali EDSS, liczba nowych zmian w obrazie T2 <u>Bezpieczeństwo:</u> nie przedstawiono informacji z zakresu bezpieczeństwa w długim czasie

Wnioskodawca nie podał sposobu finansowania ww. badan dot. długiego horyzontu czasowego.

Tabela 21 Badania dotyczące jakości życia

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Jongen 2010 (FOCUS Study)	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, liczba ośrodków: 29, jedno ramię, okres obserwacji: 12 miesięcy	GA	<u>Kryteria włączenia:</u> ≥ 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 <u>Kryteria wykluczenia:</u>	średnia zmiana w skali LMS-QqL, średnia zmiana w skali FIS, średnia zmiana w skali BDI-SF, roczny wskaźnik rzutów

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			nadwrażliwość na GA lub mannitol, wcześniejsze leczenie z użyciem GA, okres ciąży lub laktacji <u>Liczebność grup:</u> GA (I rzut): 106, GA (II rzut): 91	<u>Bezpieczeństwo:</u> brak danych
Metz 2004	Jednośrodkowe, kohortowe, badanie obserwacyjne, dwa ramiona, okres obserwacji: 6 miesięcy	GA, INFβ	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z RRMS <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak <u>Liczebność grup:</u> 218 (GA: 61%, INFβ: 39%), w tym 196 z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego	poprawa w skali FIS (domena fizyczna, domena funkcji poznawczych, domena społeczna) <u>Bezpieczeństwo:</u> brak danych
Ziemssen 2008	Naturalistyczne prospektywne, kohortowe badanie, jedno ramię, okres obserwacji: 12 miesięcy	GA	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z RRMS spełniający kryteria McDonald'a, którzy nie przyjmowali wcześniej terapii immunomodulującej <u>Kryteria wykluczenia:</u> naruszenie protokołu, niedostarczenie poprawnie wypełnionego kwestionariusza <u>Liczebność grup:</u> GA: 291	wskaźnik rzutów, wskaźnik niepełnosprawności, ocena zmęczenia w skali MFIS (ocena fizyczna, funkcje poznawcze, ocena psychospołeczna), absencja w pracy <u>Bezpieczeństwo:</u> brak danych

RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, GA – octan glatirameru, INFβ - interferon beta, LMS-QoL - Leeds Multiple Sclerosis, FIS - Fatigue Impact Scale, BDI-SF

- Beck Depression Inventory-Short Form, MFIS - Modified Fatigue Impact Scale

Wnioskodawca nie podał sposobu finansowania ww. badan dot. jakości życia

Tabela 22 [REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
National MS Society	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 23. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w głównych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Tabela 13,

Punkt końcowy	Badanie			
	BEYOND	BECOME	REGARD	Calabrese 2012
Progresja niepełnospr. w skali EDSS	<u>Definicja:</u> 1-pkt zmiana w skali utrzymująca się przez 3 ms. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> OR (95% CI)	<u>Definicja:</u> 1 pkt zmiana w skali utrzymująca się przez 6 ms. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> OR (95% CI)	<u>Definicja:</u> 1-pkt zmiana, utrzymująca się przez 6 ms. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> OR (95% CI)	<u>Definicja:</u> zmiana pkt w skali względem baseline <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> średnia zmiana, SD, zakres
Progresja niepełnospr. w skali MSFC	Nie dotyczy	<u>Definicja:</u> 0,2 odchylenia standardowego jako punkt odcięcia. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> OR (95% CI)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Punkt końcowy	Badanie			
	BEYOND	BECOME	REGARD	Calabrese 2012
Wskaźnik rzutu	<u>Definicja:</u> Subiektywny rzut choroby- nowe lub nawracające objawy neurol., które wystąpiły co najmniej 30 dni od początku poprzedniego zdarzenia, trwały co najmniej 24 godz., i nie były spowodowane gorączką lub infekcją. Obiektywny rzut choroby-objawy neurol. wiązały się ze wzrostem pkt w skali EDSS lub FSS ocenianej przez neurologa. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> HR (95% CI)	<u>Definicja:</u> Subiektywny rzut choroby - wszystkie nowe objawy neurol. lub ich nasilenie trwające ≥ 24 godziny niedające się tłumaczyć gorączką lub zakażeniem. Obiektywny rzut- objawy neurol. potwierdzone przez neurologa w skali SNRS lub EDSS. Potwierdzony rzut choroby - jedna lub więcej ze zmian w skali EDSS lub SNRS w por. z wartościami wyjściowymi <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> HR (95% CI)	<u>Definicja:</u> Kwalifikujący się rzut: nowe lub pogarszające się objawy neurol. (poza gorączką), trwające przez co najmniej 48h z towarzyszącą zmianą w punktach KFS. Niekwalifikującym się rzutom nie towarzyszyła zmiana w punktach KFS. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> HR (95% CI), p; liczba dni; n (%); OR (95% CI)	Nie dotyczy
Roczny wskaźnik rzutu			<u>Definicja:</u> łączna l. rzutów u wszystkich pacjentów/całkowity czas w badaniu wszystkich pacjentów. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia liczba/rok, p	<u>Definicja:</u> Bd <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia liczba/rok, SD, zakres
Zmiany w obrazie MRI (obj. zmian, śr. l. zmian, brak zmian)	<u>Definicja:</u> Śr. % zmiana obj. ognisk demielinizacji w obrazie T2; Śr. l. nowych zmian w obrazie T2 <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia, mediana, p;	<u>Definicja:</u> Liczba zmian CAL–suma całkowitych wzmocnionych kontrastem zmian oraz nowych niewzmocnionych zmian na skanach z długim czasem repetycji, które pojawiły się od momentu ostatniego badania, NL (nowe zmiany) na skan; brak zmian w obrazie MRI <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Liczba zmian, p; OR (95% CI)	<u>Definicja:</u> L. aktywnych zmian w obrazie T2-liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2/pacjenta/skan w okr. 96 tyg. L. zmian CAL–suma wzmocnionych gadolinem zmian oraz nowych lub powiększających się zm. w obrazie T2. <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia, różnica średnich (95% CI), p; średnia; n (%), OR (95% CI)	<u>Definicja:</u> L. nowych zmian CL – zm. zapalne w korze oraz pacjenci z ≥ 1 nową CL, ocenione w 12 i 24 msc.; l. nowych zm. istoty białej w obr. T2, suma l. nowych zm. wzmocnionych gadolinem w obrazie T1 i nowych zm. spadek GMF w % ocenione w 24 msc; <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia, SD, zakres; n (%), OR (95% CI);
Compliance	Nie dotyczy	<u>Definicja:</u> Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej w odniesieniu do obrazowania MRI <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Odsetek pacjentów	<u>Definicja:</u> obliczona na podstawie dawki leków i zsumowana względem grupy terapeutycznej dla populacji safety* <u>Sposób przedstawienia wyników:</u> Średnia procentowa, SD	Nie dotyczy

*)wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 iniekcję i mieli dane z zakresu bezpieczeństwa w okresie obserwacji CAL:(ang. combined active lesion CL: cortical inflammatory lesion

Tabela 24. Opis głównych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 1.0-4.5 (pacjenci mobilni, ambulatoryjni, z ograniczeniami układu funkcjonalnego; 5.0-9.5 (pacjenci nieambulatoryjni, o dużych ograniczeniach układu funkcjonalnego; 10 (śmierć z powodu stwardnienia rozsianego).	
Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC	Nie podano	Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych: badanie kończyn dolnych z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadającym im otworach (test 9- hole peg), do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT) [Walczak 2008]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Populacja ogólna

Metody oceny:

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz oceniono siłę dowodów zgodnie z GRADE. W przeglądzie wnioskodawca uwzględnił 4 pierwotne badania kliniczne (podtyp II A) z pojedynczym zaślepieniem: wieloośrodkowe BEYOND, BECOME i REGARD oraz jednoośrodkowe Calabrese 2012.

Jakość badań na podstawie hierarchii jakości określonej w Wytycznych Agencji:

W procesie oceny wiarygodności badań przyporządkowano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad. Wszystkie badania włączone do analizy głównej otrzymały 3 punkty w skali Jadad.

Jakość wyników analizy skuteczności w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badania BEYOND i BECOME, w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, oceniono jako wysoką (dla punktu końcowego niewystąpienie rzutu) i średnią (dla pozostałych punktów końcowych). Wnioskodawca zaznaczył, że co do niektórych punktów końcowych uzyskał informację od autorów badania o błędnych wartościach odsetka pacjentów. Błędy zostały skorygowane przez autorów badań i wyniki zawarte w niniejszym raporcie dotyczące tych badań są poprawne. Jakość wyników analizy bezpieczeństwa w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badań BEYOND i BECOME, w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1b u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniono jako wysoką.

Jakość wyników analizy skuteczności w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badań REGARD i Calabrese 2012, w których porównano skuteczność octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniono jako wysoką (dla punktu końcowego nie wystąpienie rzutu), średnią (dla pozostałych punktów końcowych, za wyjątkiem progresji niepełnosprawności w skali EDSS o jakości niskiej (wynik z abstraktu konferencyjnego)). Jakość wyników analizy bezpieczeństwa w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badań REGARD i Calabrese 2012, w których porównano bezpieczeństwo octanu glatirameru z interferonem beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniono jako wysoką.

Wiarygodność wewnętrzna:

- alokacja pacjentów do grup: pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup za pomocą randomizacji (komputerowa, ze stratyfikacją bądź nie), metoda ta była prawidłowa;
- zaślepienie badań: należy zwrócić uwagę, że zaślepienie we wszystkich tych badaniach było pojedyncze i dotyczyło jedynie osób analizujących wyniki badań (MRI) lub opisujących skale (EDSS, MSFC);
- hipotezy badawcze: *superiority*, wyższość INF beta 1b nad GA w badaniach: BEYOND i BECOME oraz wyższość INF beta 1a nad GA w badaniu REGARD; w badaniu Calabrese 2012 nie podano typu hipotezy, porównywano terapię lekami immunomodulującymi (łącznie oraz z podziałem na poszczególne leki: INFbeta-1a s.c., INFbeta-1a i.m., GA) z brakiem leczenia;
- schemat grup równoległych dotyczył wszystkich badań (BEYOND, BECOME, REGARD, Calabrese 2012);
- typy analiz: w trzech badaniach (BEYOND, BECOME, REGARD) wyniki dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności przedstawiono dla populacji ITT (wyjątek: ocena progresji w skali EDSS i MSFC w badaniu BECOME); w przypadku analizy bezpieczeństwa rezygnacje z leczenia zostały przedstawione dla populacji ITT a wyniki działań niepożądanych dla zmodyfikowanej analizy ITT (wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).
- liczebność i przyczyny wykluczenia pacjentów z toku badań z podziałem na poszczególne grupy: uwzględniono pacjentów utraconych z badania ogółem oraz z podziałem na grupy (BEYOND, BECOME) lub tylko ogółem (REGARD, Calabrese 2012).

W przeglądzie uwzględniono również badania dotyczące długiego horyzontu czasowego (obserwacyjne Debouviere 2007, Miller 2008 i Sindic 2005, RCT US Pivotal Trial i 9003/European/Canadian GA Study Group), dotyczące jakości życia (obserwacyjne FOCUS Study Jongen 2010, Metz 2004, Ziemssen 2008). Badania te są niższej jakości lecz zostały uznane jako ważne ze względu na wyniki skuteczności praktycznej i dlatego informacje o nich zostały zawarte w niniejszym raporcie.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeanalizował heterogeniczność metodologiczną i kliniczną. Dla badań BEYOND i BECOME nie stwierdzono heterogeniczności klinicznej wyników. Dla badań REGARD i Calabrese 2012, pomimo występowania pewnych różnic w zakresie metodologii, wnioskodawca nie odnotował znaczącej heterogeniczności utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w formie tabelarycznej z podsumowaniem. Przeprowadził metaanalizę dla badań BEYOND i BECOME, nie przeprowadził metaanalizy dla badań REGARD i Calabrese 2012 z uwagi na niekompletne dane, różne definicje punktów końcowych oraz odmienny sposób przedstawienia wyników. Decyzja ta jest zasadna z uwagi na powody wymienione przez wnioskodawcę.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Efektywność analizowanej interwencji w leczeniu stwardnienia rozsianego oceniono w oparciu o pierwotne punkty końcowe związane z progresją choroby i rzutami choroby; wtórne punkty końcowe związane z obrazowaniem MRI; *compliance*, *adherence*; jakością życia związaną ze zdrowiem oraz parametry bezpieczeństwa. Zgodnie z wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (badania typu *pivotal*).

W analizowanych badaniach porównujących GA vs INFβ-1a analiza ITT nie została zachowana (z wyj. REGARD, ITT nie została zachowana w ocenie zmian w obrazie MRI oraz działań niepożądanych), natomiast dla porównania GA vs INFβ-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. 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. 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.

Inne ograniczenia zdefiniowane przez Agencję: Brak dodatkowych ograniczeń.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (INFβ-1b) 250 µg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy		Badanie	Czas obserwacji	n/N (%)		OR/HR (95% CI)	p
				GA	INFβ-1b		
Progresja w skali EDSS – odsetek pacjentów [%]		BEYOND	2 lata	20	21	OR: 0,95 [0,71; 1,27]	bd
		BECOME		17,6	12,1	OR: 1,55 [0,33; 8,27]	Bd
		Metaanaliza				OR: 0,97 [0,73; 1,27]	
Progresja w skali MSFC - odsetek pacjentów [%]		BECOME	2 lata	10,3	5,6	OR: 1,89 [0,25; 21,97]	bd
Roczny wskaźnik rzutów		BEYOND		0,34	0,36	bd	0,79
		BECOME		0,33	0,37	bd	0,68
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu		BEYOND		bd	bd	HR: 1,06 [0,89; 1,26]	0,73
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu		I kwartyl	271	283	bd	0,75	
		mediana	121	123	bd	0,12	
Niewystąpienie rzutu choroby - odsetek pacjentów [%]		BEYOND	1,81/1,89 roku	59	58	OR: 1,02 [0,81; 1,29]	bd
		BECOME		72	53	OR: 2,28 [0,79; 6,65]	bd
		Metaanaliza				OR: 1,07 [0,85; 1,34]	
Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2 MRI [%]		BEYOND	2 lata	19	25	bd	0,0001
Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI (mediana)				4,6 (1,0)	3,3 (1,0)	bd	0,011
Mediana zmian w obrazie MRI na skan		CAL	1 rok	0,58	0,63	bd	0,58
		NL		0,33	0,50	bd	0,25
Niewystąpienie zmian w obrazie MRI – odsetek pacjentów [%]		CAL	1 rok	26	19	OR: 1,43 [0,42; 5,06]	bd
		NL		28	19	OR: 1,63 [0,49; 5,68]	bd
		2 lata		21	21	OR: 1,09 [0,28; 4,43]	bd

W badaniu randomizowanym BEYOND w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20 mg s.c.) w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1b** (250µg) **zaobserwowano statystycznie istotne** wyższe wartości dla punktów końcowych: średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2 MRI, średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI. W badaniach randomizowanych BEYOND i BECOME nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru (20 mg s.c.) a grupą przyjmującą interferon beta-1b (250µg) dla punktów końcowych: progresja w skali EDSS, progresja w skali MSFC, roczny wskaźnik rzutów, prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu choroby, mediana zmian w obrazie

MRI na skan, niewystąpienie zmian w obrazie MRI. **Wyniki metaanalizy:** iloraz szans wystąpienia progresji niepełnosprawności w skali EDSS oraz iloraz szans nie wystąpienia rzutu choroby w ciągu 2 lat **nie są istotne statystycznie.**

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności (octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (INFβ-1a) 44 μg s.c. vs interferon beta-1a (INFβ-1a) 30 μg i m. (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy		Badanie	Czas obserwacji	GA	INFβ-1a		OR/HR/WMD/RR/RB/NNH (95% CI)		p	
					44 μg s.c.	30 μg i m.	GA vs INFβ-1a 44 μg s.c.	GA vs INFβ-1a 30 μg i m.	GA vs INFβ-1a 44 μg s.c.	GA vs INFβ-1a 30 μg i m.
Progresja w skali EDSS – odsetek pacjentów [%]		REGARD	2 lata	8,7	11,7	nd	OR: 0,72 [0,44; 1,19]	nd	bd	nd
Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS (SD) [zakres]		Calabrese 2012		0,3 (0,5) [0-2,0]	0,2 (0,5) [0-2,5]	0,2 (0,4) [0-2,0]	WMD: 0,1 [-0,1; 0,30]	WMD: 0,1 [-0,08; 0,28]	b.d.	Bd
Roczny wskaźnik rzutów	Średnia liczba/rok	REGARD		0,29	0,30	nd	bd	nd	0,828	Nd
	Średnia liczba/rok, (SD) [zakres]	Calabrese 2012		0,5, (0,4) [0-3]	0,4 (0,6) [0-3]	0,5 (0,6) [0-3]	WMD: 0,1 [-0,11; 0,31]	WMD: 0 [-0,21; 0,21]	bd	bd
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu		REGARD		bd	bd	nd	HR: 0,94 [0,74; 1,21]	nd	0,64	nd
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu – 30 percentyl				432	495	nd	bd	nd	bd	nd
Niewystąpienie rzutu choroby - odsetek pacjentów [%]				62	62	nd	OR: 1,0 [0,74; 1,35]	nd	bd	nd
Zmiany w obrazie T2 – średnia zmiana [mm ³]	aktywne			-1583,5	-2416,9	Nd	różnica średnich zmian	-833,4 [-1977,8; 310,9]	Nd	0,26
	ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	-162,6		-164,3	nd	-1,7		nd	0,42	Nd
Zmiany w obrazie T2 MRI – średnia	aktywne w obrazie T2	0,82		0,67	nd	bd	nd	0,18	nd	

liczba zmian na pacjenta na skan	ulegające wzmocnieniu gadolinowemu			0,41	0,24	Nd	bd	Nd	0,0002	Nd	
	CAL			1,22	0,91	nd	bd	nd	0,010	nd	
średnia liczba zmian (SD) [zakres]	Nowe CL	Calabrese 2012	1 rok	0,8 (1,0) [0-3]	0,4 (0,7) [0-3]	1,2 (1,1) [0-4]	WMD: 0,40 [0,05; 0,75]	WMD: -0,40 [-0,82; 0,02]	bd	bd	
			2 lata		1,3 (1,1) [1-5]	0,7 (0,8) [1-4]	1,6 (1,1) [1-6]	WMD: 0,60 [0,21; 0,99]	WMD: -0,30 [-0,74; 0,14]	bd	bd
	Nowe T2 WM				1,2 (1,0) [0-4]	1,2 (1,0) [0-4]	1,3 (1,1) [0-5]	WMD: 0 [-0,40; 0,40]	WMD: -0,10 [-0,52; 0,32]	bd	bd
	Nowe zmiany wzmocnione gadolinem + nowe zmiany				1,1 (1,0) [0-2]	1,0 (1,0) [0-3]	0,9 (0,9) [0-3]	WMD: 0,10 [-0,30; 0,50]	WMD: 0,20 (-0,18; 0,58]	b.d.	b.d.
Pacjenci z ≥1 nową CL (%)			1 rok	50	26	64	OR: 2,83 [1,10; 7,45] RR: 1,92 (1,12; 3,41) NNH: 5 [3; 24]	OR: 0,57 [0,23; 1,39]	b.d.	b.d.	
			2 lata	62	52	72	OR: 1,53 [0,62; 3,77]	OR: 0,64 [0,24; 1,65]	b.d.	b.d.	
Niewystąpienie zmian w obrazie T2 MRI – odsetek pacjentów [%]	aktywne w obrazie T2	REGARD	2 lata		37	40	Nd	OR: 0,88 [0,59; 1,30]	Nd	bd	Nd
	ulegające wzmocnieniu gadolinowemu				67	81	Nd	OR: 0,48 [0,30; 0,75] RB: 0,83 [0,74; 0,92] NNH: 8 [5; 17]	Nd	bd	Nd
	CAL				31	38	nd	OR: 0,73 [0,49; 1,10]	nd	bd	Nd
Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) % (SD)				92,3 (21,0)	85,7 (27,4)	nd	bd	nd	bd	nd	

WMD: ważona różnica średnich zmian (ang. weighted mean difference)

W badaniu randomizowanym REGARD w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20 mg s.c.) w porównaniu do grup przyjmujących **interferon beta-1a** (44µg s.c.) **zaobserwowano statystycznie istotne** wyższe wartości dla punktów końcowych: średnia liczba zmian w obrazie T2 MRI ulegających wzmocnieniu gadolinowemu, średnia łączna liczba zmian aktywnych (CAL) w obrazie T2 MRI, zaobserwowano niższy odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zmiany w obrazie T2 MRI ulegające wzmocnieniu gadolinowemu. W badaniu randomizowanym Calabrese 2012 w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20 mg s.c.) w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1a** (44µg s.c.) **zaobserwowano statystycznie istotne** różnice w wystąpieniu nowych zmian (CL) na korzyść interferonu beta-1a (s.c.) dla okresu obserwacji 1 rok oraz 2 lata. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w badaniu REGARD między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą **interferon beta-1a** 44µg (s.c.) dla punktów końcowych: progresja w skali EDSS, roczny wskaźnik rzutów, prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu choroby, średnia zmiana w obrazie T2 MRI, niewystąpienie zmian w obrazie T2 MRI. W badaniu randomizowanym Calabrese 2012 nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą **octan glatirameru** a grupą przyjmującą **interferon beta-1a** 44µg (s.c.) oraz 30µg (i.m.) dla punktów końcowych: średnia zmiana liczby punktów EDSS, roczny wskaźnik rzutów, wystąpienie nowych zmian (CL) (dla grupy **interferon beta-1a** 30µg i.m.), nowych zmian T2 WM, nowych zmian wzmocnionych gadolinem.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności octanu glatirameru (GA) 20 mg w badaniach z długim okresem obserwacji, tj. >5 lat (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	N	GA (20 mg)	p
Średni roczny wskaźnik rzutów, (±SD)	Debouverie 2007	po 1 roku	198	0,5 (±0,8)	bd
		po 5 latach	48	0,4 (±0,7)	bd
		po 7 latach	7	0,6 (±0,8)	bd
Pacjenci ≥ 3 rzutów w ciągu 2-lat (%)*		po 1 roku	180	8,3	bd
		po 5 latach	48	8,3	bd
		po 7 latach	7	14,3	bd
Ocena w skali EDSS, średnia (±SD)		po 1 roku	138	3,1 (±1,7)	bd
		po 5 latach	38	0,6 (±0,8)	bd
		po 7 latach	6	3,1 (±1,5)	bd
Pacjenci z progresją (≥ 1 zmiana w skali EDSS), (%)	po 1 roku	138	2,2	bd	
	po 5 latach	35	5,7	bd	
	po 7 latach	6	16,7	bd	
Średni roczny wskaźnik rzutów, (±SD) względem wartości początkowej	Miller 2008	do 22 lat	46	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	-
Średnia końcowa wartość w skali EDSS, (±SD)	Sindic 2005	średnia 5,8 lat	134	2,73 (±1,96)	bd
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS, (%)				63	bd
Ambulation Index, średnia (±SD)				1,59 (±1,53)	bd
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali AI, (%)				112	62,5
Całkowity roczny wskaźnik rzutów, średnia (% redukcja względem wartości początkowej)	US Pivotal Trial (long-term)	5-7 lat	Gr. A: 101	0,42 (-72%)	p=0,0001
		15 lat	100	-	bd
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (±SD)		5-7 lat	Gr. A: 83	0,23 (±0,42)**	bd
		15 lat	100	0,25 (±0,34)	bd
Pacjenci wolni od rzutów, %**		5-7 lat	Gr. A: 101	26**	bd
		15 lat	100	-	bd
Pacjenci z progresją		5-7 lat	Gr. A: 101	40,6**	bd

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	N	GA (20 mg)	p
(≥ 1 zmiana w skali EDSS trwała przez min. 3 msc), %		15 lat	100	-	bd
Pacjenci bez zmian neurologicznych (EDSS w stosunku do wartości wyjściowej ± 0,5 pkt), %		5-7 lat	Gr. A: 101	50,5**	bd
Pacjenci, u których wystąpiła poprawa/bez zmian (spadek w skali EDSS ≥ 1 pkt), %		15 lat	100	-	bd
		5-7 lat	Gr. A: 101	18,8*	bd
Zmiana w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, średnia (±SD)		15 lat	100	57	bd
		5-7 lat	Gr. A: 101	-	bd
Średni okres bez rzutów w latach	European/Canadian Study Group	open-label extension ≥ 5 lat od włączenia do badania	GA: 94	-3,5	bd
			INFβ: 20	-1,3	bd
			brak DMDs: 27	-2,9	bd
			GA: 73	2,5 (0,0 – 6,5)	bd
			PL/GA: 69	2,0 (0,0 – 7,0)	bd
			GA: 73	44%	bd
			PL/GA: 69	39%	bd
			GA: 73	11,3 (vs 14,6)	bd
Liczba nowych zmian w obrazie T2 (vs skan w fazie open-label)			PL/GA: 69	10,9 (vs 13,3)	bd

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; *po 2 latach, **horyzont 6 letni; GA – octan glatirameru, INFβ – interferon beta, DMDs – disease modified drugs

W badaniach obserwacyjnych z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) w kolejnych latach terapii zaobserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby oraz dobry stan sprawności ruchowej - ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa u ponad połowy pacjentów do 2/3 pacjentów (w zależności od badania). Zaobserwowano **istotne statystycznie punkty końcowe**: w badaniu Miller 2008 dla średniego rocznego wskaźnika rzutów-względem wartości początkowej, w badaniu US Pivotal Trial dla całkowitego rocznego wskaźnika rzutów-redukcja względem wartości początkowej.

Tabela 28. Ocena jakości życia u pacjentów stosujących octan glatirameru (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy	Badanie		
	Jongen 2010 (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
	Metz 2004		
	GA	INF	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	20,5	11,6	0,117

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.

Tabela 32. Utrata pacjentów z badania – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (IFNβ-1b) 250μg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]
			GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)	
Utrata pacjentów z badania ogółem [%]	BEYOND	2 lata	16	12	1,44 [1,02; 2,01]
	BECOME		21	31	0,59 [0,18; 1,90]
	metaanaliza				
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych [%]	BEYOND	2 lata	2	1	1,24 [0,44; 3,25]

Wyniki metaanalizy, dotyczące utraty pacjentów z badań, w badaniach BEYOND i BECOME nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą interferon beta-1b dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania ogółem (pomimo zaobserwowania różnicy na niekorzyść octanu glatirameru w badaniu BEYOND). W badaniu BEYOND nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla punktu końcowego rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.

Tabela 33. Działania niepożądane w badaniu BEYOND – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (IFNβ-1b) 250μg dla dwuletniego okresu obserwacji (wg analizy klinicznej producenta Copaxone®).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	
	GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)			
Ciężkie działania niepożądane	13	11	1,16 [0,80; 1,66]	-	
Choroby grypopodobne	6	40	0,09 [0,05; 0,13]	3 [3; 4]	
Gorączka	5	9	0,48 [0,27; 0,80]	23 [14; 61]	
Każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia	58	48	1,50 [1,19; 1,91]	10 [7; 23]	
W miejscu wstrzyknięcia	reakcja	24	22	1,13 [0,86; 1,49]	-
	rumień	18	18	0,97 [0,71; 1,31]	-
	ból	17	8	2,19 [1,53; 3,14]	13 [9; 22]
	świąd	8	1	6,60 [3,33; 14,56]	16 [11; 25]
	stwardnienie	5	1	5,92 [2,38; 16,69]	27 [17; 51]
	obrzęk	4	1	3,27 [1,38; 8,14]	41 [22; 119]
	podrażnienie	3	1	2,40 [0,98; 5,96]	-
Bóle głowy	27	32	0,82 [0,63; 1,06]	-	
Zmęczenie	21	22	0,98 [0,73; 1,30]	-	
Zapalenie części nosowej gardła	24	18	1,42 [1,06; 1,89]	18 [10; 83]	
Depresja	14	17	0,82 [0,59; 1,14]	-	
Podwyższona aktywność ALT	4	11	0,30 [0,16; 0,52]	14 [10; 22]	
Podwyższona aktywność AspAT	3	9	0,27 [0,13; 0,52]	17 [12; 28]	
Bóle stawów	11	14	0,78 [0,54; 1,13]	-	
Grypa	10	11	0,95 [0,64; 1,40]	-	
Ból pleców	11	12	0,99 [0,68; 1,43]	-	
Parestezje	16	14	1,15 [0,82; 1,60]	-	
Zakażenia dróg moczowych	11	10	1,03 [0,70; 1,52]	-	
Bezsenna	7	12	0,54 [0,34; 0,83]	-	

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
	GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11	9	1,24 [0,83; 1,83]	21 [13; 60]
Ból kończyn	13	11	1,23 [0,85; 1,76]	-
Podwyższona aktywność GGT	1	6	0,13 [0,03; 0,36]	19 [14; 28]
Niedoczulica	10	9	1,17 [0,78; 1,74]	-
Nudności	11	9	1,20 [0,81; 1,77]	-

W badaniu BEYOND w grupie przyjmującej **octan glatirameru** w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1b** zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, gorączka, podwyższona aktywność ALT, AspAT, GGT.

Tabela 34 Utrata pacjentów z badania – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (IFNβ-1a) 44μg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]
			GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)	
Utrata pacjentów z badania ogółem [%]	REGARD	2 lata	13	17	0,74 [0,48; 1,12]
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych [%]			5	6	0,84 [0,42; 1,64]

W badaniu REGARD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla grupy przyjmującej GA w porównaniu do grupy przyjmującej IFNβ-1a dotyczących odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem bądź dotyczących rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych w obu grupach. Natomiast odsetki te były nieco niższe na korzyść octanu glatirameru.

Tabela 35. Działania niepożądane w badaniu REGARD - octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (IFNβ-1a) 250μg (wg analizy dla Copaxone®)

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]	
	GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)			
Ciężkie działania niepożądane					
Choroby grypopodobne	1	31	0,03 [0,01; 0,07]	4 [3; 4]	
Gorączka	4	6	0,60 [0,28; 1,25]	-	
W miejscu wstrzyknięcia	natychmiastowa reakcja	5	0	41,73 [4,94; infinity]	-
	rumień	30	32	0,94 [0,68; 1,29]	-
	ból	14	12	1,17 [0,75; 1,83]	-
	świąd	20	2	11,66 [5,49; 28,36]	6 [5; 8]
	stwardnienie	7	2	2,95 [1,31; 7,28]	24 [14; 71]
	obrzęk	11	1	11,89 [4,24; 46,01]	10 [8; 15]
	zasinienie	10	9	1,19 [0,71; 2,01]	-
Bóle głowy	9	19	0,43 [0,27; 0,67]	10 [7; 20]	
Zmęczenie	-	-	-	-	
Zapalenie części nosowej gardła	12	9	1,36 [0,82; 2,25]	-	
Depresja	6	8	0,73 [0,39; 1,34]	-	
Podwyższona aktywność ALT	1	6	0,23 [0,07; 0,64]	28 [15; 110]	
Podwyższona aktywność AspAT	-	-	-	-	

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]
	GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)		
Bóle stawów	6	5	1,26 [0,63; 2,53]	-
Grypa	6	5	1,26 [0,63; 2,53]	-
Ból pleców	7	7	1,06 [0,58; 1,96]	-
Parestezje	-	-	-	-
Zakażenia dróg moczowych	5	5	1,21 [0,59; 2,50]	-
Bezsenna				-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	7	4	1,89 [0,95; 3,89]	-
Ból kończyn	-	-	-	-
Podwyższona aktywność GGT	-	-	-	-
Niedoczulica	-	-	-	-
Nudności	8	7	1,15 [0,63; 2,10]	-
Zapalenie zatok	8	5	1,69 [0,89; 3,29]	-
Niepokój	3	6	0,52 [0,22; 1,14]	-
Bóle mięśni	2	6	0,36 [0,14; 0,84]	28 [15; 110]
Duszność	6	1	5,87 [1,96; 23,63]	-

W badaniu REGARD W grupie przyjmującej **octan glatirameru** w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1a** zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, bóle głowy, podwyższona aktywność ALT, bóle mięśni.

Tabela 36. Działania niepożądane odnotowane w badaniach z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) - Cytaty z analizy producenta preparatu Copaxone:

Badanie	Działania niepożądane
Debouvierie 2007	Działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort, zaczerwienienie lub stwardnienie): 81%, natychmiastowe reakcje po podaniu (układowe: uderzenia gorąca, ucisku w klatce piersiowej, duszności, kołatanie serca, odczucia niepokoju): 49,3%. Wystąpienie działań niepożądanych, było powodem rezygnacji z badania u 4,9% pacjentów.
Miller 2008	Oceniono, że stosowanie octanu glatirameru jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Ponad połowa z nich w trakcie leczenia doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie). Pośród 6 pacjentów, którzy stosowali terapię do 22 lat, 1 zgłosił samodzielnie dwukrotne wystąpienie lipoatrofii, 3 ponad czterokrotne, 1 brak, jednakże u żadnego z nich nie wystąpiła martwica skóry.
Sindic 2005	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).
US Pivotal Trial	W długofalowej ocenie bezpieczeństwa 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 (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.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem octanu glatirameru w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego:

Działania niepożądane wymieniane jako występujące bardzo często: zakażenie, grypa, niepokój*, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń*, duszność*, nudności*, wysypka*, ból stawów, ból pleców*, astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból*.

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

Działania niepożądane związane ze stosowaniem octanu glatirameru występujące powszechnie - w oparciu o informacje ze strony internetowej *Double Check MD*:

- 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
- hartowania lub masy 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 $\leq 25\%$ przypadków * Nudności - 22% przypadków
- Skrócenie oddechu - 19% przypadków
- Kołatanie serca (nieregularne lub szybkie bicie serca pulsacje) - 17% przypadków
- 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)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

AAFP (USA, 2004)

Nagłe reakcje po wstrzyknięciu obejmują miejscowe zapalenie i niezwykle idiosynkratyczne reakcji składający się z uderzenia gorąca, ucisk w klatce piersiowej z kołataniami serca, niepokój, lub duszność, która ustępuje samoistnie bez następstw.

<http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html>

FDA 2012

Odnaleziono *Warning letter* (dodany 14 marca 2012 r.) odnośnie materiałów promocyjnych leku Copaxone zamieszczonych przez firmę *Teva Neuroscience, Inc*, którym zarzucono: zawyżenie skuteczności leku Copaxone, poszerzenie wskazań dla tego preparatu oraz pominięcie i zminimalizowanie ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLettersToPharmaceuticalCompanies/UCM296204.pdf>

Prescrire 2012

W przeglądzie znalazły się informacje o tym, że lek stosowany na stwardnienie rozsiane, octan glatirameru, jest przyczyną zapań zgłaszanych przez pacjentów.

<http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/4AA59822F07D3B2A4B6371CCD519D3D9/Download.aspx>

Prescrire International 2007

W przeglądzie znalazły się informacje o raportowanych przez Drug Commission of the German Medical Association (DCGMA) w listopadzie 2006 r. przypadkach martwicy skóry i lipodystrofii po zastosowaniu octanu glatirameru. Baza danych niemieckiego Federalnego Instytutu Leków i Wyrobów Medycznych zawierała 209 raportów dotyczących octanu glatirameru, w tym 98 przypadków martwicy skóry w miejscu wstrzyknięcia leku. W kwietniu 2006 r. w publicznie dostępnej części brytyjskiej bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii raportowano 10 przypadków lipodystrofii, 4 przypadki zaniku skóry oraz 13 przypadków innych zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciem octanu glatirameru. Stwierdzono, że raportowane przypadki martwicy skóry i lipodystrofii stanowią kolejny powód, by nie stosować glatirameru.

<http://www.english.prescrire.org/en/BF6F1661F08B4F59A4CA276847D01FF1/Download.aspx>

Prescrire International 2004

W przeglądzie zwrócono uwagę, że u znacznej części pacjentów stosujących octan glatirameru występowała reakcja w miejscu wstrzyknięcia, a u prawie połowy pacjentów wystąpiła poważna natychmiastowa reakcja systemowa. Zwrócono również uwagę na bardziej uciążliwy dla pacjenta schemat dawkowania octanu glatirameru wymagającego codziennych iniekcji, w porównaniu do interferonu, który podawany jest raz na trzy dni.

<http://www.english.prescrire.org/en/3EC1B42B802A18B558EFAEE9842323ED/Download.aspx>

Ghezzi 2010a

Działania niepożądane (duszność, ból w klatce piersiowej, uderzenia gorąca, zawroty głowy, zmęczenie) obserwowano u 7-14% pacjentów pediatrycznych leczonych GA. Brak poważnych klinicznych działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych zgłaszanych po leczeniu GA.

Giovannoni 2012:

Pacjenci leczeni DMTs doświadczają w dużym stopniu działań niepożądanych, w szczególności objawów grypopodobnych i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto stosowanie się do metod leczenia jest niskie.

Balak 2012:

Leczenie pacjentów z MS lekami z grupy DMTs często związane jest z lokalnymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia oraz szeroką gamą innych skórnych działań niepożądanych.

Motta 2012

Zaobserwowano, że u niektórych chorych na stwardnienie rozsiane demielinizacja dotyczy także obwodowego układu nerwowego. Wpływ leczenia immunomodulującego na ten typ uszkodzenia pozostaje niejasny. Leczenie octanem glatirameru mogło się przyczynić do wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo (studium przypadku). Uzyskana poprawa stanu chorego mogła być wynikiem stosowanego leczenia i naturalnego przebiegu choroby, nie można też pominąć znaczenia odstawienia glatirameru.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza kliniczna przedstawiona przez wnioskodawcę jest **zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych**. Odnalezione badania RCT włączone do analizy głównej dotyczyły wyłącznie populacji pacjentów dorosłych

Agencja wykonała wyszukiwanie własne, w wyniku którego odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Giovanonni 2012, Balak 2012), dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunomodulujących, opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Do analizy głównej **włączono cztery pierwotne badania RCT**: BEYOND i BECOME porównujące ocetan glatirameru **GA** z **INFβ-1b** oraz REGARD i Calabrese 2012 porównujące **GA** z **INFβ-1a**. Badania te oceniono na **3 pkt** w skali **Jadad**. Dotyczą one **I linii leczenia GA**, co jest **zgodne z wnioskiem refundacyjnym**. Przeprowadzono **metaanalizę** dla badań BEYOND i BECOME. Badania dotyczące **skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa** to badania prospektywne obserwacyjne, obserwacyjne kohortowe, serie przypadków, retrospektywne. Zostały one **wyłączone** z analizy głównej a **wyniki** przedstawiono w analizie wnioskodawcy dotyczącej dodatkowych informacji z **zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, jakości życia**

Kluczowe wyniki w zakresie skuteczności klinicznej w populacji pacjentów dorosłych: w badaniach randomizowanych z 2-letnim horyzontem czasowym **wykazano porównywalną skuteczność** kliniczną **GA vs. INFβ-1b** oraz **GA vs. INFβ-1a** pod względem **najistotniejszych punktów końcowych** (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami):

- **progresja w skali EDSS** (odsetek pacjentów):

GA vs INFβ-1b:

- BEYOND: **20%** vs **21%**, OR: 0,95 [0,71; 1,27]
- BECOME: **17%** vs **12,1%**, OR: 1,55 [0,33; 8,27]

Różnicę w odsetkach pacjentów między tymi dwoma badaniami można tłumaczyć różną liczbą pacjentów włączonych do badania (GA vs INFβ-1b): 897 vs 448 (BEYOND) oraz 36 vs 39 (BECOME).

GA vs INFβ-1a:

- REGARD: **18,7%** vs **11,7%**, OR: 0,72 [0,44; 1,19]
- Calabrese 2012, średnia zmiana liczby pkt.: **0,3** vs **0,2**, WMD: 0,1[-0,08; 0,28]

- **ryzyko wystąpienia rzutu choroby:**

○ roczny wskaźnik rzutu:

GA vs INFβ-1b:

- BEYOND: **0,34** vs **0,36**
- BECOME: **0,33** vs **0,37**

GA vs INFβ-1a:

- REGARD: **0,29** vs **0,30**
- Calabrese 2012: **0,5** vs **0,4**

○ niewystąpienia rzutu (odsetek pacjentów):

GA vs INFβ-1b:

- BEYOND: **59** vs **58**, OR_{95%CI}: 1,02 [0,81; 1,29]
- BECOME, czas obs. 1,81/1,89 roku: **72** vs **53**, OR_{95%CI}: 2,28 [0,79; 6,65]

GA vs INFβ-1a:

- REGARD: **62** vs **62**, OR_{95%CI}: 1,0 [0,74; 1,35].

Różnice wystąpiły w kilku **pozostałych** punktach końcowych dotyczących oceny stanu zaawansowania choroby za pomocą badania MRI.

Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała **skuteczniejszą kontrolę**: zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą **INFβ-1b**, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem **INFβ-1a**, podawanych podskornie:

- średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI (mediana)

GA vs INFβ-1b

○ BEYOND: **4,6** (1,0) vs **3,3** (1,0), **p=0,011**)

- średnia liczba zmian w obrazie T2 MRI ulegających wzmocnieniu gadolinowemu

GA vs INFβ-1a

○ REGARD: **0,41** vs **0,24**, **p=0,0002**.

Zaobserwowano jednak **niższy** odsetek pacjentów leczonych **GA**, u których **nie wystąpiły zmiany** w obrazie T2 MRI ulegające wzmocnieniu gadolinowemu:

GA vs INFβ-1a

o REGARD: 67 vs 81, OR_{95%CI}: 0,48 [0,30; 0,75]

Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był **porównywalny** pomiędzy interwencjami.

Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej w populacji dorosłych:

Przeprowadzono ocenę na podstawie **niższej** jakości badań, głównie **nierandomizowanych obserwacyjnych**. Obserwowano zachowanie **niskiego wskaźnika rzutów** choroby podczas terapii GA oraz **dobry stan sprawności ruchowej**, a zmiany w skalach oceniających **jakość życia** były na **korzyść GA** w stosunku do INFβ.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w populacji dorosłych:

W grupie przyjmującej **GA** częściej występowały **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** niż w grupach przyjmujących INFβ, natomiast znacznie **rzadziej objawy grypopodobne**.



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Cytaty pochodzą z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (s. 70-71):

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 15 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową octanu glatirameru w populacji chorych z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z czego 14 w porównaniu do braku leczenia, leczenia objawowego, symptomatycznego lub najlepszej dostępnej opieki, a jedna (Rubio-Terrés 2003) do interferonu beta.

Większość analiz porównujących octan glatirameru z brakiem leczenia lub leczeniem objawowym (w tym analizy, na których oparto modelowanie Bell 2007 oraz Prosser 2004) oparta jest na badaniach klinicznych (octan glatirameru vs. placebo), badaniach opisujących naturalny przebieg choroby (ang. published natural history studies) bądź na prowadzonych rejestrach pacjentów. Analiza Rubio-Terrés 2003 jest analizą koszty – użyteczność, w której skuteczność glatirameru i interferonów oszacowana została na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów (...)

W większości odnalezionych analiz w modelowaniu rozważano kilkudziesięcioletni lub dożywotni horyzont czasowy z rocznymi lub miesięcznymi cyklami. Również w niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie chorych z RRSM przyjęto horyzont dożywotni. Rozważono cykle długości jednego miesiąca. (...)

[w niniejszej analizie] otrzymane wartości [dożywotniego kosztu leczenia RRMS z perspektywy społecznej w przeliczeniu na jednego pacjenta] są niższe od wyników innych analiz, w których rozpatrzono horyzont dożywotni (Tappenden 2001, Rubio-Terrés 2003, Tappenden 2006, Bell 2007, Graham 2007) (...)

Różnice pomiędzy wynikami mogą być spowodowane odmiennymi sposobami refundacji leków immunomodulujących przeznaczonych przez poszczególne państwa na leczenie MS (inne koszty jednostkowe poszczególnych substancji). Należy jednak zauważyć, że pomimo uzyskania różnych wyników w odnalezionych analizach, całkowite koszty dla różnych leków immunomodulujących obliczonych w obrębie jednej analizy były do siebie zbliżone.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Tabela 37. Metodyka analizy ekonomicznej wnioskodawcy

	Pacjenci dorośli (> 18 r.ż.)	
Cel analizy według wnioskodawcy	„przeprowadzenie porównawczej analizy minimalizacji kosztów octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz z interferonem β -1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS)”	
Technika analityczna	analiza kosztów-konsekwencji analiza minimalizacji kosztów (CMA)	
Porównywane interwencje	octanu glatirameru (GA) vs interferon β -1a (IFN β -1a) octanu glatirameru (GA) vs interferon β -1b (IFN β -1b)	
Perspektywa	płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ + pacjent), społeczna	
Horyzont czasowy	dożywotni, przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie ■ lat (jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc); długość leczenia immunomodulującego max. 5 lat zgodnie z obecnym programem „Leczenie stwardnienia rozsianego”	
Dyskontowanie	analiza podstawowa: 5% dla kosztów analiza wrażliwości: 0% dla kosztów	
Koszty	Bezpośrednie koszty medyczne: <ul style="list-style-type: none"> • koszty leków immunomodulujących • koszty leczenia objawowego • koszty leczenia rzutów choroby Bezpośrednie koszty niemedyczne: <ul style="list-style-type: none"> • transport sanitarny (przyjęto 0 PLN ze względu na to, że finansowanie do 120 km jest na zasadzie rocznej stawki kawitacyjnej i NFZ ponosi stały koszt na pacjenta niezależnie od liczby kursów) 	

Model

Tabela 38. Ryzyka zdarzeń – analiza główna pacjenci dorośli

Parametr		Analiza główna – pacjenci dorośli			[REDACTED]		
		Wartość	Źródło	Uwagi	Wartość	Źródło	Uwagi
Roczne ryzyko wystąpienia rzutów	GA vs IFN-β-1a	[REDACTED]	REGARD	ze względu na brak istotnych statystycznie różnic wynik GA przyjęto dla obu ramion	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	GA vs IFN-β-1b	[REDACTED]	BEYOND		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczne prawdopodobieństwo progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	Prosser 2004	Wystąpienie progresji w stanie EDSS 8-9,5 oznacza zgon spowodowany postępem choroby (przejście do stanu EDSS 10); Założenie przyjęte > 2 lat terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
Ryzyko względne progresji	GA lub IFN-β-1a lub IFN-β-1b vs brak leczenia immunomodulującego	[REDACTED]	Bell 2007	ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji między GA a IFN-β-1a i IFN-β-1b przyjęto w tych grupach jednakowe ryzyko progresji choroby; założenie przyjęte dla dwóch pierwszych lat terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rezygnacja z leczenia	GA vs IFN-β-1a	[REDACTED]	REGARD	ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między GA a IFN-β-1a i IFN-β-1b przyjęto wartości średnie obliczone po zsumowaniu danych z obu grup; średni czas leczenia: REGARD 8 lat, BEYOND 2,33 lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	GA vs IFN-β-1b	[REDACTED]	BEYOND		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana terapii	GA lub IFN-β-1a lub IFN-β-1b	-	-	nie dopuszczono możliwości zmiany terapii na inny lek immunomodulujący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***	NIE	Należy zwrócić uwagę, że przy wyliczaniu współczynnika CER dla populacji dorosłych przyjęto inną cenę [REDACTED] PLN) niż dla wyliczaniu współczynnika CER dla populacji dzieci i młodzieży ([REDACTED] PLN). Cena we wniosku odpowiada cenie w analizie dla dorosłych.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

*** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – pacjenci dorośli

Parametr		GA vs IFN β-1a	GA vs IFN β-1b
Średnia długość leczenia lekami immunomodulującymi (miesiące)		■	■
Odsetek osób rezygnujących z leczenia po 12 m-cach		■	■
Liczba rzutów choroby na pacjenta	ogółem	■	■
	wymagających hospitalizacji	■	■

Tabela 42. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■

Tabela 43. Zestawienie kosztów i analiza minimalizacji kosztów GA vs IFN β -1a oraz GA vs IFN β -1b – pacjenci dorośli

Koszty [PLN]	GA vs IFN β -1a						GA vs IFN β -1b					
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
	GA	IFN β -1a	GA	IFN β -1a	GA	IFN β -1a	GA	IFN β -1b	GA	IFN β -1b	GA	IFN β -1b
Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty leczenia rzutów	██████		██████		██████		██████		██████		██████	
Koszty leczenia objawowego	██████		██████		██████		██████		██████		██████	
Koszty pośrednie	■		■		██████		■		■		██████	
Koszty łączne	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████		██████		██████		██████		██████		██████	

W dożywnym horyzoncie czasowym leczenie octanem glatirameru pacjenta dorosłego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego generuje następujące oszczędności:

- w porównaniu do IFN β -1a: ████████ PLN (zarówno perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej)
- w porównaniu do IFN β -1b: ████████ (zarówno perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cytaty z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (s. 71, 86):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 46. Wartości współczynników CER – pacjenci dorośli

Parametr	GA vs INF β-1a		GA vs INF β-1b	
	GA	INF β-1a	GA	INF β-1b
Perspektywa NFZ				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 47 [REDACTED]

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

[REDACTED]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

DOROŚLI

Tabela 48. Jednokierunkowa analiza wrażliwości GA vs IFN β-1a – pacjenci dorośli

Zmieniony parametr	Wartość		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna		Wszystkie perspektywy
	w analizie podst.	w analizie wrażliwości	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	
Analiza podstawowa			████████		████████		████████		████████
Wiek	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
EDSS 0-2,5:	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		██	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wygaszanie efektu leczenia po zakończ. terapii	Liniowe	natychmiastowe	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		utrzymywanie się	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Dyskontowanie	5%	0%	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Hospitalizacja po rzucie	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Max. czas leczenia	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wartości numeryczne dla rzutu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt DDD IFN β-1a (Avonex)	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Horyzont badań klinicznych	dożywotni	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 49. Jednokierunkowa analiza wrażliwości GA vs IFN β-1b – pacjenci dorośli

Zmieniony parametr	Wartość		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna		Wszystkie perspektywy Cena ^b dla kosztu inkrement. = 0 [PLN]
	w analizie podst.	w analizie wrażliwości	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	
Analiza podstawowa			████████		████████		████████		████████
Wiek	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
EDSS 0-2,5	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		██	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wygaszanie efektu leczenia po zakońc. terapii	Liniowe	natychmiasto we	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		utrzymywanie się	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Dyskontowanie	5%	0%	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Hospitalizacja po rzucie	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Max. czas leczenia	████	████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wartości numeryczne dla rzutu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Horyzont modelu	dożywotni	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 50. Scenariusze skrajne analizy minimalizacji kosztów GA vs IFN β-1a oraz GA vs IFN β-1b - pacjenci dorośli

Koszty [PLN]		GA vs IFN β-1a						GA vs IFN β-1b					
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Pespektywa społeczna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Pespektywa społeczna	
		GA	IFN β-1a	GA	IFN β-1a	IFN β-1a	IFN β-1a	GA	IFN β-1b	GA	IFN β-1b	GA	IFN β-1b
█	Koszty łączne	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	Koszt inkrementalny	█		█		█		█		█		█	
	Cena ^b dla kosztu inkremen. = 0	█						█					
	Koszty łączne	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	Koszt inkrementalny	█		█		█		█		█		█	
	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	█		█		█		█		█		█	
	Cena ^b dla kosztu inkremen. = 0	█						█					
	Koszty łączne	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	Koszt inkrementalny	█		█		█		█		█		█	
	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	█		█		█		█		█		█	
	Cena ^b dla kosztu inkremen. = 0	█						█					

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmieniony parametr	Wartość		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna		Wszystkie perspektywy
	w analizie podst.	w analizie wrażliwości	Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana ^a w stosunku do analizy podst.	Cena ^b dla kosztu inkrement. =0 [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie octanem glatirameru pacjenta dorosłego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego generuje następujące oszczędności (zarówno perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej):

- w porównaniu do IFN β -1a: [REDACTED] PLN
- w porównaniu do IFN β -1b: [REDACTED] PLN

Dla warunków scenariusza podstawowego dla populacji pacjentów dorosłych, cena zbytu netto preparatu Copaxone, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania octanu glatirameru i interferonu β jest równa zero wynosi: GA vs INF β -1a: [REDACTED] PLN, GA vs INF β -1b: [REDACTED] PLN

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Metodyka analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

		Analiza główna w analizie wnioskodawcy (GA I linia > 18 r.ż.)	
Cel analizy według wnioskodawcy		oszacowanie skutków płatniczych dla budżetu płatnika w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (Copaxone) w ramach Programu Lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego”), stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi	
		u osób dorosłych, chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej	
Populacja i wielkość sprzedaży		<p>populację oszacowano głównie w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów i kosztów substancji czynnych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”, przy założeniu procentowego wzrostu wydatków na program zadeklarowany przez DPLiF na spotkaniu Zespołu Parlamentarnego ds. SM z dnia 16.02.2012 (nie opierano się na danych epidemiologicznych - założono, że wartość umów z NFZ na realizację programu ogranicza liczebność populacji i „uniemożliwia objęcie leczeniem wszystkich chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia”)</p> <p>udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w scenariuszu istniejącym - na podstawie liczby "pacjentoterapii", wyliczonych w oparciu o wartość wykonanych świadczeń dla poszczególnych substancji czynnych w 2011 r. i koszt pojedynczej dawki; • w scenariuszu nowym - na podst. doniesienia konferencyjnego Congleton 2011 - Barclays Capital Global Healthcare Konferencje 2011 	
Perspektywa		płatnika publicznego (NFZ), pacjenta	
Horyzont czasowy		5-letni	
Kluczowe założenia	scenariusz istniejący	<p>program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego” (leczenie w ramach programu może trwać maksymalnie 5 lat), obejmujący substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN β-1a lub IFN β-1b: pacjenci ≥ 12 r.ż.; • GA: pacjenci > 18 r.ż.^b; II linia leczenia (po stwierdzeniu przeciwwskazań do stosowania IFN β albo nietolerancji lub nieskuteczności IFN β) 	
	zmiana w scenariuszu nowym ^a	dopuszczenie stosowania GA w I linii leczenia	
	pozostałe informacje	<ul style="list-style-type: none"> • GA pozostanie w obecnej grupie limitowej 1061.0, Glatirameri acetal <ul style="list-style-type: none"> • GA zwiększa udział w rynku kosztem IFN β-1a i IFN β-1b • brak przekroczenia całkowitego budżetu na refundację, ponieważ odgórnie założono, że wartość umów z NFZ na realizację programu ogranicza liczebność populacji 	
Koszty		<ul style="list-style-type: none"> • koszty leków immunomodulujących; • koszty podania leków immunomodulujących; • koszty monitorowania leczenia immunomodulującego (w tym kwalifikacji do programu); • koszty leczenia rzutów choroby; • koszty leczenia objawowego-farmakologicznego. <p>Przyjęto, że działania niepożądane, pomimo, że wiążą się z zastosowaniem leków immunomodulujących, nie generują dodatkowych kosztów istotnych z perspektywy (powołano się przy tym m.in. na analizę kosztów-użyteczności AOTM 2007)</p>	

W dalszej części niniejszej analizy weryfikacyjnej przedstawiono wyniki tzw. analizy dodatkowej w analizie wnioskodawcy (GA I linia ≥ 12 r.ż.), ponieważ odpowiada ona złożonemu wnioskowi. „Analiza główna” przedstawiona w analizie wnioskodawcy obejmuje tylko jedną z dwóch zmian zaproponowanych we wniosku.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie podano

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/ NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>W analizie wnioskodawcy założono, że łączna liczba osób objętych leczeniem GA, IFNβ 1a, IFNβ 1-b w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie zmieni się z powodu "ograniczonych środków finansowych NFZ" przeznaczanych na realizację programu lekowego.</p> <p>Według analizy wnioskodawcy „Z uwagi na oszacowaną (niezmienną z powodu ograniczenia finansowego) łączną liczbę osób objętych leczeniem w ramach programu lekowego w danym roku horyzontu czasowego analizy oraz z powodu uwzględnienia w scenariuszu nowym analizy dodatkowej zwiększonej liczebności dzieci i młodzieży leczonych w ramach programu lekowego, łączna liczba osób dorosłych objętych leczeniem w ramach programu przyjęta w scenariuszu nowym analizy dodatkowej będzie odpowiednio mniejsza”.</p> <p>W rezultacie założono, że zwiększony udział dzieci i młodzieży ($\geq 12 < 18$ r.ż.) odbędzie się kosztem pacjentów dorosłych, co wskazywałoby na to, że dzieci i młodzież powinny mieć pierwszeństwo w kwalifikacji do programu. Tymczasem program nie przewiduje preferencji włączenia ze względu na wiek pacjentów.</p> <p>Ponadto biorąc pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wykazały oszczędności, zasadne wydaje się wykorzystanie tych oszczędności na zwiększenie populacji docelowej w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego.</p> <p>W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono prognozowanej bezwzględnej liczebności populacji przyjmującej octan glatirameru w scenariuszu nowym w kolejnych latach refundacji, tylko podano przewidywane wartości procentowe dotyczące odsetka pacjentów nowo włączanych do programu przyjmujących GA.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/ NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Założono, że GA pozostanie w obecnej grupie limitowej 1061.0, Glatirameri acetal
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	W analizie wnioskodawcy oszacowano ujemny inkrementalny dla całości wydatków na leki refundowane. Z tym, że oszczędności wynikają nie tylko ze względu na niższy koszt terapii GA w porównaniu do terapii IFN β 1-a i IFN β 1-b, ale także z założenia w analizie wnioskodawcy braku wzrostu całkowitej populacji pacjentów przyjmujących wymienione substancje czynne w ramach programu lekowego.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	W analizie wnioskodawcy istnieje niespójność w określeniu w obrębie jakiego programu lekowego ma być finansowane leczenie octanem glatirameru (GA) rozszerzonej populacji pacjentów. Czy w ramach nowego programu jednolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” zgodnie ze złożonym wnioskiem (przy założeniu istnienia osobnego programu lekowego dla IFN β), czy poprzez rozszerzenie istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (obecnie obejmującego GA – tylko II linia, IFN β 1-a, IFN β 1-b).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	dostrzeżone błędy w liczebności populacji są niewielkie (1 pacjent) i prawdopodobnie wynikają z zaokrągleń liczb; nie wpłynęły na wyniki oszacowań

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 55. Liczebność populacji chorych na SM, w tym objętych programem lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego" (GA, IFNβ 1-a, IFNβ 1-b) wg analizy wnioskodawcy

Populacja		Roczna liczba pacjentów			Źródło
		ogółem	≥12<18 r.ż.	≥18 r.ż.	
Liczba chorych na SM w Polsce		██████	██████	██████	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (wg ChPL: RRMS i CDMS)		██████	██████	██████	
Pacjenci wymagających leczenia immunomodulującego w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego"		██████	██████	██████	
Pacjenci leczeni w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" (GA, IFNβ 1-a, IFNβ 1-b)	2011 r.	██████	██	██████	
	2012 r.	██████	██	██████	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (GA) w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego"	2011 r.	██████	██	██████	
	I-III 2012 r.	██████	██	██████	
Pacjenci stosujący obecnie wnioskowaną technologię (GA)	w ramach programu	██████	██	██████	
	ogółem	██████	██████	██████	

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: prognozowana liczebność populacji objętej programem lekowym "Leczenie stwardnienia rozsianego" (GA, IFNβ 1-a, IFNβ 1-b) ^a

Rok	Całkowita liczba pacjentów w programie ^a (≥12 r.ż.)	Pacjenci ≥12<18 r.ż.					Pacjenci > 18 r.ż.						
		Liczba pacjentów w programie	Pacjenci nowo włączeni do programu ^a					Liczba pacjentów w programie	Pacjenci nowo włączeni do programu ^a				
			w I roku	w II roku	w III roku	w IV roku	w V roku		w I roku	w II roku	w III roku	w IV roku	w V roku
Pacjenci włączeni do programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” - Scenariusz istniejący													
I	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pacjenci włączeni do programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” - Scenariusz nowy													
I	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



W analizie wnioskodawcy oszacowano, że wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego octan glatirameru przyjmuje w scenariuszu istniejącym ■■■ pacjentów (obliczenia własne wnioskodawcy w oparciu o dane NFZ dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla poszczególnych substancji czynnych w 2011 r.) - w tym ■■■ w I linii leczenia, natomiast w scenariuszu nowym leczenie octanem glatirameru rozpoczyna ■■■ pacjentów nowo włączonych do programu (oszacowanie na podst. doniesienia konferencyjnego Congleton 2011 - Barclays Capital Global Healthcare Konferencje 2011).

Nie przedstawiono bezwzględnych wartości liczbowych dla prognozowanej populacji przyjmującej octan glatirameru w scenariuszu nowym w kolejnych latach refundacji. W modelu przedstawiono wykres, wg którego spośród pacjentów włączonych do programu w I roku, następujący odsetek przyjmuje GA: scenariusz istniejący ■■■■, scenariusz nowy: ■■■■

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy oszacowano, że wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego octan glatirameru przyjmuje w scenariuszu istniejącym [REDAKT] pacjentów (w tym [REDAKT] w I linii leczenia, natomiast w scenariuszu nowym leczenie octanem glatirameru rozpoczyna [REDAKT] pacjentów nowo włączonych do programu.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru (GA) jako I linii leczenia immunomodulującego i obniżenia wieku pacjentów z 18 lat do 12 lat, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) zmniejszyłyby się: w pierwszym roku o [REDAKT] PLN do [REDAKT] PLN w roku piątym. Wydatki pacjenta w pierwszym roku nie uległyby zmianie, natomiast zmniejszyłyby się w drugim roku o [REDAKT] PLN, do [REDAKT] mln PLN w roku piątym.

Według wnioskodawcy oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają głównie z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Należy jednak również zwrócić uwagę, że wpływ na wykazanie oszczędności przez wnioskodawcę ma założenie w analizie wpływu na budżet, że łączna liczba osób objętych leczeniem GA, IFN β 1a, IFN β 1-b w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie zmieni się z powodu „ograniczonych środków finansowych NFZ” przeznaczanych na realizację programu lekowego. [REDAKT]

Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wykazały oszczędności, zasadne wydawałoby się wykorzystanie tych oszczędności w analizie wnioskodawcy na zwiększenie populacji docelowej w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W analizie wnioskodawcy istnieje niespójność w określeniu w obrębie jakiego programu lekowego ma być finansowane leczenie octanem glatirameru (GA) rozszerzonej populacji pacjentów. Czy w ramach nowego programu jednolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” zgodnie ze złożonym wnioskiem (przy założeniu istnienia osobnego programu lekowego dla IFN β), czy poprzez rozszerzenie istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” (obecnie obejmującego GA – tylko II linia, IFN β 1-a, IFN β 1-b).

Należy zwrócić uwagę, że istniejący program wielolekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego” w obecnej postaci nie może być finansowany równocześnie z wnioskowanym programem „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”, ze względu na wspólną subpopulację występującą w obu programach, tj. pacjentów > 18 r.ż. leczonych octanem glatirameru w II linii (proponowane zapisy programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” pozwalają na leczenie zarówno w I jak i dalszych liniach). Wprowadzenie finansowania programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” powinno się wiązać z wyłączeniem substancji czynnej octan glatirameru z istniejącego już programu wielolekowego, tj. z przekształceniem go w program obejmujący jedynie IFN β).

Istnieje również możliwość rozszerzenia programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” o wnioskowaną populację poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu

"przeciwwskazania do stosowania interferonów beta" i obniżenie wieku pacjentów kierowanych do leczenia octanem glatirameru z 18 lat do 12 lat.

Zlecenie MZ z dnia 22.05.2012 przekazane do AOTM dotyczy produktu leczniczego Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 szt., 4 blistry po 7 ampułkostrzykawk po 1 ml, natomiast w projekcie programu lekowego „Leczenie Stwardnienia Rozsianego Octanem Glatirameru” w opisie postaci farmaceutycznej poza ampułkostrzykawkami dodatkowo wymieniono fiolki zawierające liofilizat 20 mg. Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego Copaxone, dopuszczona do obrotu to postać farmaceutyczna to roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 szt., 4 blistry po 7 ampułkostrzykawk po 1 ml.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 61. Rekomendacje kliniczne ogólne – bez wyodrębniania populacji pediatrycznej

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne, 2005	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak INFβ-1a i INFβ-1b w leczeniu RRMS. Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Badania rejestracyjne GA i INFβ trwały 2 lub 3 lata, przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze. http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%20rozsiane
Świat	International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis, Freedman, 2002	Stosowanie środków modyfikujących przebieg choroby w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podstawie trzech badań klinicznych III fazy	Międzynarodowy panel ekspertów rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak INFβ-1a i INFβ-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego. U pacjentów spełniających określone kryteria leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej. Wszystkie leki modyfikujące przebieg choroby, które w badaniach III fazy potwierdziły swoją skuteczność (GA, INFβ-1a, INFβ-1b) powinny być dostępne dla klinicystów, którzy mieliby możliwość doboru odpowiedniego leku dla pacjenta. Terapia powinna być kontynuowana, pod warunkiem istnienia dowodów potwierdzających jej skuteczność i przy braku ciężkich działań niepożądanych lub gdy niedostępna jest skuteczniejsza metoda leczenia. http://msj.sagepub.com/content/8/1/19.abstract
Anglia	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003, 2004	Leczenie stwardnienia rozsianego (podstawowa i specjalistyczna opieka medyczna)	Health Service Circular	Pomimo negatywnej rekomendacji z 2002 roku dotyczącej stosowania leków modyfikujących przebieg choroby stwardnienia rozsianego (GA i INFβ), wytyczne z 2004 dotyczące ogólnie terapii stwardnienia rozsianego rekomendują stosowanie GA pod pewnymi warunkami : lek powinien być oferowany pacjentowi z RRMS pod warunkiem, że pacjent spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania GA. W wytycznych zaznaczono, że nie przeprowadzono ponownej oceny GA, gdyż nie było to celem wykonanego przeglądu. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf W maju 2012 pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13595/59122/59122.pdf

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	NICE, 2002	Beta interferon i octan glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	NICE nie rekomenduje stosowania GA i INFβ w leczeniu stwardnienia rozsianego w Anglii i Walii. Jest prawdopodobne, że u pacjentów z MS aktualnie rutynowo leczonych GA lub INFβ, lub leczonych w ramach badania klinicznego, może dojść do pogorszenia stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf
Australia	The Royal Australian College of General Practitioners, 2010	Informacja dla pacjenta (ulotka)	Brak danych	Copaxone stosuje się u pacjentów z RRMS, nie należy podawać dzieciom poniżej 12 roku życia. http://www.racgp.org.au/cmi/swccopax.pdf
Dania	Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozsiane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	IRF rekomenduje stosowanie octanu glatirameru (Copaxone®) w pierwszej linii leczenia ostrych nawrotów stwardnienia rozsianego jako jednego z dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby. http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
Francja	Prescrire, 2009	Skuteczność leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru w porównaniu do interferonu beta	Rekomendacja wydana na podstawie RCT (podwójnie zaślepione), badania z kontrolą placebo (podwójnie zaślepione), badania porównawczego, (niezaślepionego)	Prescrire nie rekomenduje stosowania GA w leczeniu RRMS. Rekomendację sygnowano jako „nieakceptowalne”. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że GA wpływa na opóźnienie progresji choroby pomimo dostępnych danych opublikowanych w okresie sześciu lat od wprowadzenia produktu Copaxone do obrotu. Nie wykazano większej skuteczności GA w porównaniu z INFβ-1a w obniżeniu częstości zaostrzeń choroby. Dane z badań postmarketingowych wskazują, że miejscowe reakcje występujące w miejscu wstrzyknięcia GA mogą być poważne. Zaleca się kontynuację leczenia INFβ w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych. http://www.english.prescrire.org/en/OC44274713606CCC324C3F1613B7D1B5/Download.aspx

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2008	Terapia modyfikująca przebieg stwardnienia rozsianego z towarzyszącymi rzutami	Rekomendacja wydana na podstawie dużego badania kontrolowanego placebo (dowody klasy I)	AWMF rekomenduje stosowanie GA w I linii leczenia stwardnienia rozsianego jako terapii redukującej częstotliwość i nasilenie rzutów. Istnieje możliwość zamiany GA na INFβ (lub odwrotnie) w przypadku zwiększenia aktywności choroby. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030050_S1_Multiple_Sklerose_Diagnostik_und_Therapie_10-2008_10-2013.pdf
	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, 2006	Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations	Rekomendacja wydana na podstawie otwartego badania obserwacyjnego i badania RCT	MSTCG rekomenduje stosowanie preparatu Copaxone w leczeniu RRMS. Długofalowe dane na temat GA podawanego codziennie podskórnie (okres obserwacji = 10 lat) nie ujawniły żadnych nowych niepożądanych działań związanych z terapią i potwierdziły korzyści z wczesnego leczenia. Dostępne wyniki jednego z prospektywnych badań (BEYOND) potwierdzają dobrą tolerancję leku Copaxone i nie wykazały różnic w skuteczności w porównaniu interferonu. http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf
USA	American Academy of Neurology, 2002	Modyfikacja przebiegu choroby w leczeniu stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych, RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak INFβ, w leczeniu RRMS. Po zastosowaniu GA wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby. Leczenie GA uwidacznia się również w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp niepełnosprawności. Należy rozważyć leczenie GA u każdego pacjenta z RRMS. http://guidelines.gov/content.aspx?id=4099 http://www.neurology.org/content/58/2/169.full
	American Academy of Family Physicians, 2004	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Na podstawie konsensusu, dowodu zorientowanego na chorobę, powszechnie przyjętej praktyki, opinii lub serii przypadków	AAFP rekomenduje stosowanie GA (podobnie jak INFβ) w pierwszej linii leczenia chorych na RRMS z możliwością zamiany INFβ na GA (II linia leczenia) w przypadku pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie lub nie tolerują leczenia INFβ. GA w dawce 20 mg podskórnie raz na dobę powoduje zmniejszenie częstości nawrotów MS o około jedną trzecią, powoduje spadek o jedną trzecią aktywności zapalnej obrazie MRI. Rutynowa kontrola laboratoryjna u pacjentów leczonych GA nie jest konieczna. http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html

Tabela 62. Rekomendacje kliniczne dotyczące populacji pediatrycznej

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska	Pokryszko-Dragan, 2010	Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego	Badania wieloosrodkowe i obserwacje własne (analiza retrospektywna dokumentacji medycznej)	GA jest rekomendowany jako lek immunomodulujący w terapii dziecięcej i młodzieńczej postaci stwardnienia rozsianego. W ostatnich latach, wraz z coraz powszechniejszym stosowaniem leków immunomodulujących i podkreśleniem ich maksymalnej skuteczności we wczesnym okresie choroby, wzrosło zainteresowanie możliwościami zastosowania takiego leczenia w dziecięcej i młodzieńczej postaci stwardnienia rozsianego [Steinborn, 2005; Śmigielska-Kuzia, 2004; Mikaeloff, 2001; Tenenbaum, 2001]. Badania oceniające efekt leczenia INFβ lub GA u pacjentów poniżej 16 r.ż. wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [Mikaeloff, 2001; Pohl, 2004; Ghezzi, 2005]. Podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia [Steinborn, 2005; Tenenbaum, 2001; Ghezzi, 2005]. Konieczne są dalsze badania wieloosrodkowe, określające szczegółowe wskazania do leczenia immunomodulacyjnego w dziecięcej i młodzieńczej postaci stwardnienia rozsianego. Wydaje się, że rozszerzenie takiego leczenia na najmłodszą grupę pacjentów jest uzasadnione i może przynieść wiele korzyści. http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
	Wilczek, 2010	Stwardnienie rozsiane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie	Brak danych	GA (20mg/ml codziennie podskórnie), INFβ-1a (30μg domięśniowo raz w tygodniu lub 22-44 μg podskórnie 3 razy w tygodniu) i INFβ-1b (8mIU podskórnie co drugi dzień) są rekomendowane jako terapia stwardnienia rozsianego u dzieci. Czas stosowania terapii preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia. http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-75-82.pdf
	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, 2009	Stwardnienie rozsiane u dzieci	Testy i próby kliniczne	PTSR wymienia cztery preparaty w formie zastrzyków – Copaxone , Avonex, Betaseron i Rebif jako dopuszczone do leczenia postaci RRMS, na którą zapada większość dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Trzy interferony (Avonex, Betaseron, Rebif) są stosowane w terapii wszystkich rzutowych rodzajów stwardnienia rozsianego. Copaxone można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca np. dorosłym chorym. http://www.dobropowraca.pl/cms/images/stories/dobro/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf
Świat	Banwell, 2011	Therapies for MS: considerations in the pediatric patients	Na podstawie literatury wybranej z PubMed (1980-01.2011) oraz doświadczeń własnych autorów przeglądu	GA jest rekomendowany w leczeniu stwardnienia rozsianego na równi z interferonem beta (zarówno w I jak i II linii leczenia). W trakcie leczenia należy monitorować parametry morfologii krwi i czynność wątroby. W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii, należy rozważyć wybór innego leku pierwszej linii (przejsie z OG do IFN beta lub odwrotnie) lub przejścia do silniejszej terapii. http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok		Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	IPMSS	2010	Pediatryczna forma RRMS	Na podstawie badania Prospektywnego ITEMS	IPMSSG rekomenduje stosowanie GA, obok INFβ w I linii leczenia , jeśli nie ma przeciwwskazań, terapia powinna zostać wdrożona jak najwcześniej.
		2007	Leczenie pediatrycznej formy stwardnienia rozsianego		IPMSSG rekomenduje stosowanie GA, obok INFβ w I linii leczenia http://www.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S54
Europa	Ghezzi, 2010		The management of multiple sclerosis in children: European consensus document	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	GA jest rekomendowany jako lek stosowany w I i II linii leczenia RRMS z możliwością zmiany na INFβ (lub odwrotnie) w przypadku niepowodzenia terapii. Dzieci poniżej 12 roku życia wykazują tolerancję podobną do obserwowanej u starszych pacjentów, potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo stosowania leków immunomodulujących u tych pacjentów. Do tej pory nie zostały przeprowadzone żadne formalne badania kliniczne dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby (stwardnienia rozsianego) w subpopulacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania takich leków w populacji pediatrycznej opiera się na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych, po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci. GA od samego początku leczenia może być stosowany w pełnej dawce (20 mg/dobę przez wstrzyknięcie podskórne). Leczenie INFβ lub GA powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną formą RRMS, niezależnie od wieku; leczenie powinno być rozpoczęte wcześniej, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy; należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozsianego. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685764

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Niemcy	Huppke, 2010	Modyfikacja przebiegu choroby stwardnienia rozsianego	Na podstawie wyników badań lub dokumentacji konsensusu a także retrospektywne badania niewielkiej liczby pacjentów	GA (podskórnie), INFβ-1a (podskórnie i domięśniowo) oraz INFβ-1b (podskórnie) są rekomendowane jako leki stosowane w celu modyfikacji przebiegu choroby w populacji pediatrycznej, podobnie jak u osób dorosłych. Brak jest dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem tych preparatów u dzieci, jak również badań porównawczych, wskazujących na przewagę któregoś z leków. Wybór leku różni uzależniony jest od kliniki. Na podstawie wyników badań, GA został uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci chorych na stwardnienie rozsiane (Kornek 2003, Krupp 2007). Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu GA: ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przemijające reakcje systemowe. Po 6 mies. terapii GA lub INFβ należy dokonać się oceny jej skuteczności. W przypadku braku progresji choroby, braku działań niepożądanych lub gdy występujące działania niepożądane są łagodne i występują rzadko, zaleca się kontynuację dotychczasowego leczenia. Jeśli choroba nie postępuje, ale obserwuje się ciężkie działania niepożądane, zaleca się zmianę leku immunomodulującego (INFβ na GA lub odwrotnie). W przypadku obserwowanego postępu choroby i występowaniu ciężkich działań niepożądanych, zalecana jest eskalacja (zwiększenie dawki) dotychczasowej terapii. http://www.childrenms.de/downloads/A_Practical_Guide_to_Pediatric_Multiple_Sclerosis.pdf
Wielka Brytania	ABN, 2009	Stwardnienie rozsiane		ABN rekomenduje stosowanie GA, obok INFβ pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nie dopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozsianego. http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Australia	Australian Government Department of Health and Ageing (AGDHA), 2010	Information in the PBS Schedule about Copaxone	AGDHA rekomenduje stosowanie GA w leczeniu RRMS. Preparat Copaxone® jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (którzy są w stanie poruszać się bez niczyjej pomocy) z RRMS, charakteryzującym się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Rozpoznanie musi być potwierdzone za pomocą rezonansu magnetycznego mózgu i/lub rdzenia kręgowego. http://www.healthpolicy.cn/rdfx/jbywzd/gjyy2/adly/ywml/201002/P020100227576500941349.pdf http://pbs.gov.au/meds%2Fpi%2Fswpcopax10210.pdf

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 04.2011	Stosowanie octanu glatirameru w RRMS	<p>Zalecenia: GA jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z RRMS i jest wskazany (obok INF) w celu zmniejszania częstości występowania rzutów choroby, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie ostatnich dwóch lat. Nie wykazano korzystnego wpływu octanu glatirameru na zahamowanie postępu niepełnosprawności. Refundacja wynosi 65%, wielkość opakowania: na 30 dni leczenia.</p> <p>Uzasadnienie: Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa GA u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat leczonych 20 mg GA podskórnie codziennie jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania GA u dzieci poniżej 12 roku życia i dlatego, GA nie powinien być stosowany w tej populacji.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/copaxone_-_ct-9471.pdf</p>
	Haute Autorité de Santé (HAS), 06.2010	Stosowanie octanu glatirameru u pacjentów z RRMS	<p>Zalecenia: HAS ocenił, że GA jest wskazany do stosowania u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie poruszać się bez niczyjej pomocy) z RRMS, w celu zmniejszania częstości występowania rzutów choroby, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Nie wykazano korzystnego wpływu GA na zahamowanie postępu niepełnosprawności. Lek wydawany jest na receptę, poziom refundacji wynosi 65%.</p> <p>Uzasadnienie: brak</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/copaxone_-_ct-5615.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/annexe_reevaluation_inf_ag_-_sep_2010-08-04_11-12-15_399.pdf</p>
	Haute Autorité de Santé (HAS), 2002, 2004	Leczenie pacjentów z postacią nawracająco-rzutową stwardnienia rozsianego octanem glatirameru	<p>Zalecenia: HAS zarekomendował stosowanie GA jako I linii leczenia pacjentów z RRMS, jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia INF, lub jako II linii leczenia, jeśli nie można kontynuować leczenia INF. GA jest lekiem zarezerwowanym dla neurologii i wymaga monitorowania w podczas leczenia. Dostępny jest w aptece i szpitalu. Copaxone refundowany jest na poziomie 65% (opakowanie na 1 miesiąc terapii).</p> <p>Uzasadnienie: W trakcie badań udowodniono skuteczność GA: o 30% zmniejsza częstość rzutów choroby (czas trwania badania 2 lata), o 30% zmniejsza ilość stanów zapalnych w badaniu MRI (czas trwania badania 9 miesięcy), profil bezpieczeństwa jest do zaakceptowania. Brak jest danych, na podstawie których można oszacować przydatność GA w przypadku wycofania się z leczenia INF oraz opublikowanych badań porównujących GA z INF, jak również wyników badań klinicznych dotyczących efektywności GA u pacjentów po niepowodzeniu terapii INF.</p> <p>http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7485425fa8e954a99a54a8c9024b51b5.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031354.pdf</p>

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS), 2004	Ocena leku Copaxone	<u>Zalecenia:</u> GA jest wskazany do stosowania u pacjentów ambulatoryjnych ze stwardnieniem rozsianym z RRMS, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie ostatnich dwóch lat, w celu zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby. Nie wykazano korzystnego wpływu octanu glatirameru na zahamowanie postępu niepełnosprawności. Copaxone ma status leku wyjątkowego i powinien być przepisywany i przez lekarza specjalistę neurologii. <u>Uzasadnienie:</u> Schemat korzyści/ryzyka został uznany za pozytywny w oparciu o: udowodnioną skuteczność zmniejszenia częstości nawrotów w nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o 30%, spadku zmian zapalnych w MRI o 30%; dopuszczalny profil bezpieczeństwa. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7485425fa8e954a99a54a8c9024b51b5.pdf
Kanada	Exceptional Access Program (EAP), 05.2012	Leczenie klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego	<u>Zalecenia:</u> Kryteria finansowania leku Copaxone są następujące: -wniosek dotyczący pierwszego podania leku Copaxone powinien zawierać następujące informacje: data i opis najnowszego badania neurologicznego (z ostatnich 90 dni), data i opis co najmniej dwóch rzutów choroby, w tym jednego rzutu w ciągu ostatniego roku, wynik EDSS<= 5., standardowe leczenie jest przyznawane na okres jednego roku; -wniosek o przedłużenie leczenia jest rozpatrywany w przypadku pacjentów, którzy korzystają z leczenia i mają wynik EDSS<= 5. Terapię można przedłużyć na okres dwóch kolejnych lat. <u>Uzasadnienie:</u> brak http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010	Badania przewlekłej niewydolności żyłnej mózgowo-rdzeniowego w leczeniu stwardnienia rozsianego)	<u>Zalecenia:</u> W rekomendacji dotyczącej przewlekłej niewydolności żyłnej mózgowo-rdzeniowej, CADTH wymienia GA wśród leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (podobnie jak INFβ). W rekomendacji zwrócono uwagę, że nie wykazano by leki te stale tłumiły progresję choroby. <u>Uzasadnienie:</u> brak http://www.cadth.ca/media/pdf/Chronic_Cerebrospinal_Venous_Insufficiency_MS_es-15_e.pdf
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 1999	Leczenie stwardnienia rozsianego	Ujęty na liście leków PBS
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2010, 2011	Leczenie stwardnienia rozsianego z użyciem interferonu beta oraz octanu glatirameru	Nie rekomendowany na podstawie przeprowadzonych analiz efektywności klinicznej oraz kosztowej http://www.pharmac.govt.nz/2010/04/20/2010-02-25%20PTAC%20minutes%20web%20version.pdf http://www.pharmac.govt.nz/2011/07/05/2011-05%20PTAC%20web%20minutes.pdf

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	Pharmaceutical Management Agency, listopad 2010	Finansowanie leczenia stwardnienia rozlanego octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b	<p>Zalecenia: PMA zaleca zmianę kryteriów finansowania leczenia stwardnienia rozlanego GA (Copaxone), INFβ-1a (Avonex), INFβ-1b (Betaferon) u terapeutycznych pacjentów ze stabilną chorobą lub ze zwiększoną częstością nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia pod warunkiem, że nie są spełnione żadne inne kryteria wyłączenia (potwierdzony postęp niepełnosprawności utrzymujący się przez sześć miesięcy (przed zmianą kryteriów: trzy miesiące) podczas rocznego okresu terapii, lub stała bądź zwiększająca się częstość nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia, lub okres ciąży lub laktacji, lub wystąpienie w ciągu 12 miesięcy nietolerancji na INFβ-1a i/lub INFβ-1b i/lub GA, lub niestosowanie się do wytycznych dotyczących leczenia, lub wysoki poziom przeciwciał neutralizujących przeciwko INFβ lub GA).</p> <p>Uzasadnienie: Zmiany wprowadza się w celu złagodzenia kryteriów wyłączenia i w celu umożliwienia zmiany terapii i wyboru innego preparatu spośród finansowanych opcji.</p> <p>http://www.pharmac.govt.nz/2010/11/09/2010-10%20Notification%20of%20decisions%20for%20rivaroxaban,%20moxifloxacin%20and%20MS%20treatments.pdf</p>
	East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB), 2012	Leczenie stwardnienia rozlanego	<p>Zalecenia: ELMMB rekomenduje stosowanie GA (obok INFβ-1a i INFβ-1b), jednak pod warunkiem, że jest przepisywany przez lekarzy specjalistów (ABN).</p> <p>Uzasadnienie: brak</p> <p>http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/</p>
	Department of Health, 2010	Schemat podziału ryzyka dla terapii modyfikujących przebieg choroby (stwardnienie rozlane)	<p>Zalecenia: Leki modyfikujące przebieg choroby (GA i INFβ) są dostępne dla pacjentów z niektórymi formami stwardnienia rozlanego w ramach systemu podziału ryzyka. W ramach tego programu, wszyscy pacjenci z RRMS, którzy spełniają kryteria ustanowione przez ABN w 2001 r. kwalifikują się do terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Program pozwala na dostęp do leczenia i opieki oraz ocenia długoterminową opłacalność stosowania leków immunomodulujących.</p> <p>http://www.mstrust.org.uk/downloads/rss_2010.pdf</p>
Wielka Brytania	The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, The National Institute for Clinical Excellence, 2003, 2004	Diagnoza i postępowanie w i podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej stwardnienia rozlanego	<p>Zalecenia W 2002 roku NICE podjął decyzję o nierekomendowaniu GA oraz INFβ w leczeniu stwardnienia rozlanego w Anglii i Walii, jednakże Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii ustanowiły instrumenty podziału ryzyka dla zainteresowanych firm farmaceutycznych w celu finansowania tych leków stosowanych u części pacjentów ze stwardnieniem rozlanym i ustaliły, że GA powinien być oferowany pacjentom z RRMS, pod warunkiem, że są spełnione następujące cztery warunki: pacjent jest w stanie przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, wystąpiły u niego co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, jest w wieku ponad 18 lat, nie ma przeciwwskazań co do stosowania GA. Wyboru dokonuje się w oparciu o wytyczne opracowane przez Association of British Neurologists' (ABN). Refundacja podlega postanowieniom okólnika Ministerstwa Zdrowia HSC 2002/004.</p> <p>Uzasadnienie Decyzję wydano na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej. Organy opieki zdrowotnej powinny zapewniać, wszystkim pacjentom ze stwardnieniem rozlanym łatwy dostęp do specjalistycznej opieki neurologicznej, w tym leczenia, zwłaszcza modyfikującego przebieg choroby.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf</p>

DPP - designated pharmaceutical product, ODB - Ontario Drug Benefit, ABN - Association of British Neurologists',
DMT – lek modyfikujący przebieg choroby

U wnioskodawcy rekomendacja z Hiszpanii, ale dotyczy CIS.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Copaxone (octan glatirameru) w I linii leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (rok)	Rekomendacja									Uwagi
			ogólnie			I linia			populacja pediatryczna			
			Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN 2005	+									
		Pokryszko-Dragan, 2010	+						+			
		Wilczek, 2010	+						+			
		PTSR, 2009	+						+			
	Świat	Banwell, 2011	+			+			+			Należy monitorować parametry morfologii krwi i czynność wątroby u pacjentów pediatrycznych, Możliwość zmiany INF beta na GA i odwrotnie
		Int. cons.2002		+								U pacjentów spełniających określone kryteria
		IPMSSG	2010	+			+			+		
	2007		+			+			+			
	Europa	Ghezzi, 2010	+			+			+			Rozszerzenie stosowania GA w populacji pediatrycznej oparte jest na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci. Możliwość zmiany INF beta na GA i odwrotnie
	Anglia i Walia	ABN, 2009	+							+		Pacjenci ambulatoryjni, powyżej 18 roku życia, Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z RRMS.
		NICE	2004		+							OG oferowany pacjentom z RRMS spełniającym określone warunki (m.in. > 18 lat)
			2002			+						
	Australia	AGDHA, 2008		+								U pacjentów ambulatoryjnych, rozpoznanie musi być potwierdzone za pomocą rezonansu magnetycznego mózgu lub rdzenia kręgowego
		RACGP, 2011	+			+						
		RACGP, 2010	+									Nie podawać dzieciom poniżej 12 roku życia

	Kraj / region	Organizacja (rok)	Rekomendacja									Uwagi
			ogólnie			I linia			populacja pediatryczna			
			Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	
	Dania	IRF, 2010	+			+						
	Francja	Prescrire 2009, 2010			+							
	Niemcy	MSTCG, 2006	+									
		AWMF, 2008	+			+						Możliwość zmiany INF beta na GA i odwrotnie
		CMSCA, Huppke, 2010	+						+			
	USA	AAN, 2002	+									
		AFP, 2004	+			+						Możliwość zmiany INF beta na GA i odwrotnie
Rekomendacje refundacyjne	Australia	AGDHA, 2010	+									
		PBAC, 1999	+									
	Francja	HAS, 2011		+		+					+	U pacjentów ambulatoryjnych, nie powinno się stosować u dzieci poniżej 12 roku życia, profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku 12-18 lat jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych
		HAS, 2010		+								Dla pacjentów ambulatoryjnych, lek wydawany na receptę
		HAS, 2002, 2004		+		+						Lek zastrzeżony dla neurologii, wymaga monitorowania podczas leczenia, dostępny w aptece i szpitalu
		AFSSAPS, 2004		+								Pacjenci ambulatoryjni z RRMS, Copaxone ma status leku wyjątkowego I powinien być przepisywany przez neurologa.
	Kanada	EAP, 05.2012	+									Wniosek dotyczący pierwszego podania leku wydawany na okres 1 roku, przedłużenie na okres 2 lat
		CADTH, 2010	+			+						
	Nowa Zelandia	PMA, 2010		+								Dla pacjentów spełniających określone kryteria

Kraj / region	Organizacja (rok)	Rekomendacja									Uwagi
		ogólnie			I linia			populacja pediatryczna			
		Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	Pozyt.	Pozyt. z ogranicz.	Negat.	
	PTAC, 2010, 2011			+							
Wielka Brytania	ELMMB, 2012		+								Pod warunkiem że jest przepisany przez lekarzy specjalistów ze Stowarzyszenia Brytyjskich Neurologów
	DH, 2010		+								W ramach systemu podziału ryzyka, pacjenci z RRMS spełniający kryteria ustanowione przez ABN w 2001 r.
	NCCC, NICE 2004		+								Pod pewnymi warunkami, które musi spełnić pacjent, refundacja podlega postanowieniom HSC 2002/2004 Ustanowiono instrument podziału ryzyka w celu finansowania leków stosowanych u części pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	refundowany, ale podlega war. ogr.	100%	RE1 = lekarz kontrolujący z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych musi wcześniej zatwierdzić receptę; lekarz musi wystąpić o zgodę drogą elektroniczną; L12 = zgoda lekarza kontrolującego może zostać wydana na okres do 12 miesięcy. Diagnoza, recepta, modyfikacja, kontrola leczenia i dokumentacja przez ośrodek leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Kryteria pierwszej modyfikacji: 2 epizody w okresie ostatnich 2 lat i EDSS poniżej 5,5; Copaxone może być zatwierdzony przez lekarza kontrolującego na okres 12 miesięcy (L12)	nie
Belgia	Tak	B-kategoria, ok. 75% pacjentów musi zapłacić 11,30 EUR za opakowanie i ok. 25% pacjentów musi zapłacić 7,50 EUR za opakowanie	W oparciu o Kryteria McDonalda Ograniczona refundacja: Pacjenci powinni spełniać następujące kryteria, w celu uzyskania refundacji za pierwszą receptę na Copaxone: -co najmniej jedno ognisko demielinizacji z czynnymi procesami zapalnymi, które wymaga leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, a w międzyczasie obecność co najmniej 9 zmian w obrazach T2 i co najmniej jednej zmiany z użyciem wzmocnienia gadoliną;- postać rzutowa stwardnienia rozsianego (RRMS), zdiagnozowana klinicznie i spełniająca następujące warunki: warunek powiązany z pozytywnym wynikiem co najmniej 2 z następujących badań: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), potencjały wywołane, NMR; warunek związany z wartością EDSS równą 5,5 lub mniejszą; warunek związany z obecnością co najmniej 2 rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat Dla kolejnych recept: -Potwierdzona skuteczność w okresie ostatnich 12 miesięcy: o Stan pacjenta, u którego wystąpiło co najmniej 1 ognisko demielinizacji z czynnymi procesami zapalnymi nie powinien się pogorszyć, a wartość w skali EDSS powinna pozostać poniżej 6,5 a Stan pacjenta z RRMS nie powinien się pogorszyć, a wartość w skali EDSS powinna pozostać poniżej 6,5. Liczba refundowanych opakowań -do 13/rok.	Nie
Bułgaria	Tak	100%	bd	Nie
Cypr	Nd	nd	nd	Nd
Czechy	Tak	18951,45 CZK	W leczeniu pacjentów z pojedynczymi ogniskami demielinizacji z czynnymi procesami zapalnymi, których ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami. Jeżeli pacjentów tych alternatywna diagnoza została wykluczona i jeśli objawy te determinują duże ryzyko postępu rozpoznanego klinicznie stwardnienia rozsianego. W leczeniu pacjentów ze stwierdzoną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego mózgowo-szpikowego, w nawracającym stadium choroby, przy wysokiej aktywności (udokumentowane i leczone nawroty w ciągu 1 roku lub 3 nawroty w ciągu ostatnich 2 lat) a stopień inwalidztwa nie przekracza 4,5 EDSS. Leczenie zostaje zakończone w przypadku braku efektów (2 ciężkie nawroty w ciągu roku, podwyższenia EDSS o 1 stopień w ciągu 12 miesięcy, utrata zdolności chodzenia). Leczenie długotrwałe (dłuższe niż 2-4 lata wg SPC) musi zatwierdzić i gwarantować lekarz naczelny wyspecjalizowanego ośrodka - centrum, posiadającego specjalną umowę z ubezpieczalnią zdrowotną, na leczenie tym typem preparatu leczniczego.	Nie
Dania	Tak	Poziom refundacji zależny od poniesionych wydatków na leki i grupy wiekowej	BEGR- Wydawany wyłącznie na rzecz szpitali. Obowiązują te same warunki jak dla grupy wydania A. (A- lek na receptę. Wydawany jednorazowo na jedną receptę, o ile nie wydawany każdorazowo w mniejszych dawkach; refundacja oparta na najniższej cenie). Ograniczenia nie występują.	Nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Estonia	Tak	100%	Stwardnienie rozsiane. Ograniczenia nie występują.	Nie
Finlandia	Tak	42% / 100%	podlega ograniczonej refundacji; refundowany wyłącznie na, podstawie świadectwa medycznego wydanego przez lekarza	Nie
Francja	inna procedura; zezw. na rynek francuski: AMM 363 840-1	65%, 100% w przypadku statusu choroby długotrwałej	Nie występują	Nie
Grecja	Tak	100%	G35 – stwardnienie rozsiane. Ograniczenia nie występują	Nie
Hiszpania	Nie	Produkt szpitalny, z tego względu nie podlega refundacji	nd	nd
Holandia	Tak	100%	Nie występują	Nie
Irlandia	Tak	100%	Lek wysoce specjalistyczny, Ograniczenia: Pacjent z klinicznie izolowanym zespołem objawów klinicznych (CIS) lub postacią rzutową SM (RRMS)	Nie
Islandia	Nd	Nd	nd	Nd
Litwa	Tak	100%	G35 – stwardnienie rozsiane. Ograniczenia nie występują	
Luksemburg	Nd	Nd	Nd	Nd
Liechtenstein	Nd	Nd	Nd	Nd
Łotwa	Tak	100%	Stwardnienie rozsiane. Ograniczenia: Copaxone można wdrożyć po decyzji konsylium i może być przepisany wyłącznie przez neurologów z centrum leczenia stwardnienia rozsianego Maritime, szpitala P. Stradina i Wschodniego Szpitala w Rydze jako lek DMT drugiego rzutu dla: 1) Pacjentów z mózgową lub mózgowo-rdzeniową postacią RRMS lub z nawracającymi objawami 2) Pacjentów uczulonych z przeciwwskazaniem do stosowania IFN; 3) Pacjentów, którzy muszą przerwać terapię interferonem ze względu na wzrastającą liczbę przeciwciał neutralizujących (NAB).	Nie
Malta	Nd	Nd	nd	Nd
Niemcy	Tak	100%	brak ceny referencyjnej ograniczenia nie występują	Nie
Norwegia	Tak	100%	Musi być zgodna z obowiązującymi zaleceniami. Ograniczenia nie występują. Przepisywany przez neurologa	Nie
Portugalia	Tak	100%	Zgodnie z Ustawą nr 11728/2004 ten produkt leczniczy podlega 100% refundacji przez NHS (krajowa służba zdrowia), jeśli jest wydawany przez apteki szpitalne. Ograniczenia: Lek musi zostać przepisany przez neurologa zatrudnionego w szpitalu należącego do struktur NHS	Nie
Rumunia	Tak	100%	wydawany na receptę	Nie
Słowacja	Tak	817,41 EUR (100%)	Lek podlega całkowitej refundacji przez publiczny system ubezpieczeń zdrowotnych. Ograniczenia: przepisywany przez neurologa.	Nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Słowenia	Tak	100%	Lek pierwszego wyboru i lek drugiego wyboru w przypadku nieskutecznego leczenia Interferonem. Ograniczenia nie występują.	Nie
Szwajcaria	Tak	90%	Nie występują	Nie
Szwecja*	Tak	100%	Refundacja na zasadach ogólnych według TLV (Zgodnie z zasadami i przepisami Agencji ds. Świadczeń Dentystyczno-Farmaceutycznych (TLV)). Brak ograniczeń.	Nie
Węgry	Tak	100%	EU 100 34/a. (w oparciu o Kryteria McDonalda, powyżej 18 lat, postać nawracająca stwardnienia rozsianego, jeśli wystąpiły co najmniej 2 udokumentowane poważne nawroty kliniczne co najmniej 2 lub 3 lata przed rozpoczęciem leczenia. Pacjent posiada mniej niż 5,5 punktu w skali EDSS). Ograniczenia nie występują.	Tak**
Wielka Brytania	Tak	100%	Refundacja podlega postanowieniom okólnika Ministerstwa Zdrowia HSC 2002/004. Ograniczenia: Refundacja przyznawana dla leczenia RRMS zgodnie z wytycznymi ABN 2001 (Stowarzyszenia Brytyjskich Neurologów), patrz załącznik 4 do HSC 2002/004.	Tak***
Włochy	Tak	100%	Wydawany na receptę. Ograniczenia: refundowany tylko w wybranych wskazaniach.	Nie

***) Uwagi dotyczące systemu refundacji w Szwecji 2012:**

Pacjenci są zobowiązani do pełnej odpłatności za leki dopóki całkowity koszt leków pacjenta w ciągu roku nie osiągnie kwoty 1100 SEK (122 EUR). Pomiędzy 1101 SEK i 1600 SEK (122 -178 EUR) pacjenci pokrywają 50% kosztu leków. Pomiędzy 1601 SEK i 2050 SEK (178 - 228 EUR) płać 25%, a pomiędzy 2051 SEK i 2200 SEK (228 - 244 EUR) płać tylko 10%. Następnie otrzymują leki nieodpłatnie. System refundacji obejmuje wyłącznie leki wydawane na receptę (Rx), tak więc po osiągnięciu kwoty 2200 SEK, wszystkie kolejne leki na receptę są wydawane nieodpłatnie do zakończenia okresu dwunastu miesięcy. Więcej informacji pod adresem: <http://www.tlv.se/in-english-old/medicines-new/>



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Copaxone jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 25, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W Belgii finansowanie Copaxone jest ograniczone do maksymalnie 13 opakowań na rok, w Danii i Portugalii finansowanie Copaxone jest ograniczone do wydawania refundowanego leku wyłącznie przez apteki szpitalne, na Węgrzech finansowanie Copaxone jest ograniczone do grupy pacjentów powyżej 18 roku życia. W dwóch krajach (Węgry, Wielka Brytania) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w sześciu krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100% odpłatnością. Na Węgrzech finansowanie Copaxone jest ograniczone do grupy pacjentów powyżej 18 roku życia. W jednym kraju (Węgry) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.



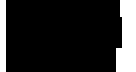


¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 66. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Copaxone (octanu glatirameru) w I linii leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej


Ekspert	Populacja	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		za	przeciw	
[REDACTED]	12- 18 r.ż	- zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi octan glatirameru powinien być dostępny jako lek pierwszego rzutu do leczenia dla pacjentów od 12 do 18 r.ż.	Ekspert nie dostrzegł takich powodów	„Zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi należy zapewnić dzieciom dostęp do leczenia octanem glatirameru.”
	>18 r.ż	- preparaty immunomodulujące zalecane (AAN, ABN) jako leki I-szej linii leczenia to: interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru - charakteryzują się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi		„Leczenie stwardnienia rozsianego (SM) octanem glatirameru jest podstawową formą terapii chorych z postacią remitujaco-rzutową stwardnienia rozsianego, równorzędnie z innymi lekami immunomodulującymi - interferonem beta-1b i beta-1a. Wymienione wyżej leki zostały oficjalnie zarejestrowane ze wskazaniem do leczenia SM jako leki I rzutu przez organy dopuszczające stosowanie leków w tym agencje FDA i EMEA. We wszystkich krajach EU wszystkie wymienione wyżej metody leczenia w odniesieniu do postaci remitujaco-rzutowej SM są refundowane i stosowane są równorzędnie jako leki I rzutu.”
[REDACTED]	12- 18 r.ż	- Zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi GA powinien być dostępny jako lek pierwszego rzutu do leczenia pacjentów od 12 do 18 rż	Brak merytorycznych danych wskazujących na zasadność stosowania jako i linii	„Zdecydowanie uważam, że Copaxon powinien być finansowany tak jak interferony, jako lek 1-szej linii leczenia. Leczenie SM-u octanem glatirameru jest podstawową formą terapii chorych z postacią rzutowo-remitującą SM-u równorzędnie z interferonem beta-1b, beta-1a. Wymienione wyżej leki zostały oficjalnie zarejestrowane ze wskazaniem do

Ekspert	Populacja	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		za	przeciw	
	>18 r.ż.	- W grupie leków stanowiących I linię leczenia na całym świecie zalicza się równorzędne produkty lecznicze: octan glatirameru, interferony beta 1a i 1b a skuteczność tych leków jest porównywalna	leczenia tylko interferonów	leczenia SM jako leki I rzutu przez organy dopuszczające do stosowania leków w tym FDA i EMEA. We wszystkich krajach EU wymienione wyżej produkty są stosowane równorzędnie jako leki I rzutu. Obowiązujące aktualnie zasady Programu Lekowego, że na początku należy podać któryś z produktów leczniczych interferonu beta i dopiero w przypadku niepowodzenia można włączyć Copaxone nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego. Prowadzone wielośrodkowe, randomizowane badania oceniające skuteczność Rebofu vs. Glatiramer (REGARD), oraz Betaferonu vs. Glatiramer (BECOME) wykazały taką samą skuteczność (wyniki zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych takich jak Lancet Neurology 2008, i Neurology 2009). Również względy finansowe nie powinny mieć żadnego znaczenia, gdyż koszt leczenia Copaxonem jest porównywalny z kosztem stosowania interferonów.”
	12- 18 r.ż.	Istnienie dowodów (klasy III i IV) świadczących o skuteczności leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM u dzieci (12-18 r.ż.). Patrz stanowiska Międzynarodowe oraz Europejskie grupy ekspertów.	Powinna być finansowana	„Powinno być finansowanie zarówno leczenie interferonem Beta oraz octanem glatirameru, ze względu na podobną skuteczność. Musi istnieć także możliwość rozpoczęcia terapii octanem po nieskutecznej terapii interferonem i vice versa.”
	>18 r.ż.	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
	12- 18 r.ż.	Wyniki badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii GA w postaciach RRMS u dorosłych a także dzieci i młodzieży; najniższe koszty leczenia wśród terapii modulujących przebieg tej choroby; leczenie modulujące w okresie młodzieńczym jest konieczne; stanowiska eksperckie i konsensusy podkreślają potrzebę szybkiego włączenia do leczenia DMTs	Mało opublikowanych badań dot. tej grupy wiekowej (prospektywnych obserwacji), brak badań kontrolowanych z użyciem placebo w tej grupie wiekowej	„a/ Konieczność wynika z potrzeby objęcia leczeniem większej liczby chorych z SR i szybkiego zastosowania terapii immunomodulującej oraz unikania oczekiwania na leczenie preparatami immunomodulującymi. b/ Liczba chorych, którzy będą objęci tym sposobem leczenia może okazać się niewielka w skali kraju w ciągu roku (do ok. 20). c/ Zapewnienia nowoczesnych sposobów terapii tego zespołu chorobowego, które cechują się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją.”
	>18 r.ż.	- Skuteczność terapii GA - wyrażona zmniejszeniem liczby rzutów oraz opóźnieniem pojawienia się niesprawności ruchowej a także brakiem progresji zmian w OUN; - Rzadkie, o niewielkim nasileniu objawy	Sposób podania leku (codzienne iniekcje) może być utrudnieniem dla pacjenta	„a/ Konieczność finansowania wynika z potrzeby objęcia leczeniem większej liczby chorych z SR, unikania oczekiwania na włączenie leczenia immunomodulującego. b/ Konieczne jest także zapewnienie nowoczesnych sposobów terapii tego zespołu chorobowego, które cechują się wysoką skutecznością i dobrą tolerancją. c/ Finansowanie ze środków publicznych jest konieczne także ze względu na wysokie

Ekspert	Populacja	Argumenty odnośnie finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		za	przeciw	
		<p>niepożądane (rzadsze objawy rzekomogrypowe w porównaniu do terapii interferonami);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brak potrzeby monitorowania aktywności aminotransferaz, GGTP, wykonywania innych badań laboratoryjnych; - Najniższe koszty leczenia GA (dot. zmniejszenia kosztów unikania rzutów i zmniejszenia liczby rzutów) w porównaniu do innych terapii modulujących przebieg SR (interferony – beta). 		koszty GA dla indywidualnego chorego.”

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 67. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania Copaxone (octanu glatirameru) w I linii leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej

Ekspert	Populacja	Argumenty odnośnie finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		za	przeciw	
	12- 18 r.ż	- zwolnienie postępu choroby i niepełnosprawności - poprawa jakości życia osób chorych oraz ich rodzin		„Wprowadzenie odpowiedniego, zgodnego z zasadami medycznymi standardu leczenia dzieci z SM jest obecnie jedną z najistotniejszych kwestii. Obniża się bowiem wiek zachorowań, co może wynikać z różnych przyczyn zarówno medycznych jak i technicznych. Leki immunomodulacyjne (w tym octan glatirameru, w takiej samej dawce jak u dorosłych) są podawane dzieciom nawet poniżej 12 roku życia i z CIS. Wszystko po to, by zapobiec narastaniu niepełnosprawności. Dlatego też istotne jest wprowadzenie tego leku do pierwszej linii leczenia dzieci i młodzieży z SM.”
	>18 r.ż.	- zmniejszenie wydatków z budżetu opieki społecznej i kosztów rent, zmniejszenie wydatków związanych z opieką nad osobami o znacznej niepełnosprawności - przedłużenie czasu aktywności zawodowej osób z SM i ich rodzin Ekspert zwrócił uwagę na to, że w ciągu całego życia osoby z SM łączne koszty choroby sięgają 890 tys euro, utrata pracy i przechodzenie na rentę są źródłem 1/3 tych wydatków	brak	„Leczenie wymienionym preparatem na równi z interferonami beta 1a i 1b wchodzi w skład standardu pierwszej linii leczenia immunomodulacyjnego rekomendowanego przez Parlament Europejski w ramach „A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People Affected by Multiple Sclerosis”. Standard ten został opracowany przez kilkudziesięciu specjalistów zajmujących się stwardnieniem rozsianym, którzy weszli w skład międzynarodowej grupy: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MTSCG). Lista nazwisk członków dostępna jest w załączniku. Standard ten został przygotowany w 2003 roku, poprawiony w 2005 roku i ponownie poddany rewizji w 2008 roku. [(MTSCG), 2008]. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego przy współpracy z European Multiple Sclerosis Platform od wielu lat dąży do tego, by polscy chorzy mieli dostęp do leków zwalniających postęp choroby, niepełnosprawności, by jakość ich życia była porównywalna do tej, na którą mogą liczyć pacjenci w innych krajach członkowskich UE. Niestety, obecnie, jak wynika z danych MS Barometer 2011 (European MS Platform, 2012) Polska zajmuje trzecie od końca miejsce pod względem dostępu do leczenia immunomodulacyjnego, badaniem objęto 33 kraje europejskie. „Poprawa” w stosunku do wcześniejszych badań, przesunięcie o jedno oczko wyżej wynika tylko z faktu włączenia do raportu Białorusi. PTSR stoi na stanowisku, że leczenie immunomodulacyjne powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów reagujących na tą formę terapii i powinno być stosowane tak długo dopóki jest ono skuteczne. Lekarz powinien mieć możliwość dobrania odpowiedniego preparatu dla konkretnego pacjenta oraz zaproponowania jego zmiany, w sytuacji, gdy pacjent nie reaguje na terapię lub terapia przynosi zbyt wiele uciążliwych działań niepożądanych. Dokument „A Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis” (Platform E.M. 2003) [(MTSCG) December 2003 - revised in June 2008) zawiera również algorytmy postępowania dotyczące stosowania terapii immunomodulacyjnej w SM. Algorytmy te powinny być wyznacznikiem dla lekarzy prowadzących pacjentów z SM.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 23.05.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22.05.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-215/LP/12 dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatiramer acetate), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 szt., 4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml, w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru we wskazaniach: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.

W dniu 10.07.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-15430-3/BR/12 uzupełnienie przesłane przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. do wniosku o objęcie refundacją leku Copaxone.

Copaxone (octan glatirameru) zarejestrowany jest w procedurze niecentralnej od 12.12.2006. Zarejestrowane wskazanie: zmniejszanie częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane ang. *multiple sclerosis* jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozsianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi

Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób.

Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Główne alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego to leki modyfikujące przebieg choroby: INFβ-1a i INFβ-1b oraz natalizumab. INFβ-1a i INFβ-1b są obecnie finansowane razem z GA w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. INFβ-1a i INFβ-1b jako leki pierwszego rzutu od 12 r.ż., GA jako lek drugiego rzutu u pacjentów od 18 r.ż.

Skuteczność kliniczna

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej i w populacji pacjentów dorosłych:

W badaniach randomizowanych z 2-letnim horyzontem czasowym wykazano porównywalną skuteczność kliniczną GA vs. INFβ-1b oraz GA vs. INFβ-1a pod względem najistotniejszych punktów końcowych (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami):

- progresja w skali EDSS (odsetek pacjentów):

GA vs INFβ-1b:

○ BEYOND: 20% vs 21%, OR: 0,95 [0,71; 1,27]

○ BECOME: 17% vs 12,1%, OR: 1,55 [0,33; 8,27]

Różnicę w odsetkach pacjentów między tymi dwoma badaniami można tłumaczyć różną liczbą pacjentów włączonych do badania (GA vs INFβ-1b): 897 vs 448 (BEYOND) oraz 36 vs 39 (BECOME).

GA vs INFβ-1a:

○ REGARD: 18,7% vs 11,7%, OR: 0,72 [0,44; 1,19]

○ Calabrese 2012, średnia zmiana liczby pkt.: 0,3 vs 0,2, WMD: 0,1[-0,08; 0,28]

- ryzyko wystąpienia rzutu choroby:

○ roczny wskaźnik rzutu:

GA vs INFβ-1b:

▪ BEYOND: 0,34 vs 0,36

▪ BECOME: 0,33 vs 0,37

GA vs INFβ-1a:

▪ REGARD: 0,29 vs 0,30

▪ Calabrese 2012: 0,5 vs 0,4

○ niewystąpienia rzutu (odsetek pacjentów):

GA vs INFβ-1b:

▪ BEYOND: 59 vs 58, OR_{95%CI}: 1,02 [0,81; 1,29]

- BECOME, czas obs. 1,81/1,89 roku: 72 vs 53, $OR_{95\%CI}$: 2,28 [0,79; 6,65]

GA vs INFβ-1a:

- REGARD: 62 vs 62, $OR_{95\%CI}$: 1,0 [0,74; 1,35].

Różnice wystąpiły w kilku pozostałych punktach końcowych dotyczących oceny stanu zaawansowania choroby za pomocą badania MRI.

Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę: zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą INFβ-1b, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem INFβ-1a, podawanych podskornie:

- średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI (mediana)
GA vs INFβ-1b
 - BEYOND: 4,6 (1,0) vs 3,3 (1,0), $p=0,011$
- średnia liczba zmian w obrazie T2 MRI ulegających wzmocnieniu gadolinowemu
GA vs INFβ-1a
 - REGARD: 0,41 vs 0,24, $p=0,0002$.

Zaobserwowano jednak niższy odsetek pacjentów leczonych GA, u których nie wystąpiły zmiany w obrazie T2 MRI ulegające wzmocnieniu gadolinowemu:

GA vs INFβ-1a

- REGARD: 67 vs 81, $OR_{95\%CI}$: 0,48 [0,30; 0,75]

Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był porównywalny pomiędzy interwencjami.

Skuteczność praktyczna

Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej w populacji dorosłych:

Przeprowadzono ocenę na podstawie niższej jakości badań, głównie nierandomizowanych obserwacyjnych. Obserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby podczas terapii GA oraz dobry stan sprawności ruchowej, a zmiany w skalach oceniających jakość życia były na korzyść GA w stosunku do INFβ.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w populacji dorosłych:

W grupie przyjmującej GA częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupach przyjmujących INFβ, natomiast znacznie rzadziej objawy grypopodobne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W dożywnym horyzoncie czasowym leczenie octanem glatirameru pacjenta dorosłego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego generuje następujące oszczędności (zarówno perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej):

- w porównaniu do IFN β-1a: [redacted] PLN
- w porównaniu do IFN β-1b: [redacted] PLN

Dla warunków scenariusza podstawowego dla populacji pacjentów dorosłych, cena zbytu netto preparatu Copaxone, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania octanu glatirameru i interferonu β jest równa zero wynosi: GA vs INF β-1a: [redacted] PLN, GA vs INF β-1b: [redacted] PLN

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wnioskodawcy oszacowano, że wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego octan glatirameru przyjmuje w scenariuszu istniejącym [redacted] pacjentów (w tym [redacted] w I linii leczenia, natomiast w scenariuszu nowym leczenie octanem glatirameru rozpoczyna [redacted] pacjentów nowo włączonych do programu.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru (GA) jako I linii leczenia immunomodulującego i obniżenia wieku pacjentów z 18 lat do 12 lat, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) zmniejszyłyby się: w pierwszym roku o ████████ PLN do ████████ PLN w roku piątym. Wydatki pacjenta w pierwszym roku nie uległyby zmianie, natomiast zmniejszyłyby się w drugim roku o ████████ PLN, ████████ PLN w roku piątym.

Według wnioskodawcy oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają głównie z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Należy jednak również zwrócić uwagę, że wpływ na wykazanie oszczędności przez wnioskodawcę ma założenie w analizie wpływu na budżet, że łączna liczba osób objętych leczeniem GA, IFN β 1a, IFN β 1-b w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie zmieni się z powodu „ograniczonych środków finansowych NFZ” przeznaczanych na realizację programu lekowego.

Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wykazały oszczędności, zasadne wydawałoby się wykorzystanie tych oszczędności w analizie wnioskodawcy na zwiększenie populacji docelowej w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, że istniejący program wielolekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego” w obecnej postaci nie może być finansowany równocześnie z wnioskowanym programem „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”, ze względu na wspólną subpopulację występującą w obu programach, tj. pacjentów > 18 r.ż. leczonych octanem glatirameru w II linii (proponowane zapisy programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” pozwalają na leczenie zarówno w I jak i dalszych liniach). Wprowadzenie finansowania programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” powinno się wiązać z wyłączeniem substancji czynnej octan glatirameru z istniejącego już programu wielolekowego, tj. z przekształceniem go w program obejmujący jedynie IFN β).

Istnieje również możliwość rozszerzenia programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” o wnioskowaną populację poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” i obniżenie wieku pacjentów kierowanych do leczenia octanem glatirameru z 18 lat do 12 lat.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 23 rekomendacje kliniczne: 21 pozytywne, w tym 3 z ograniczeniami, 2 negatywne. Wśród rekomendacji 8 wyraźnie dotyczyło I linii leczenia octanem glatirameru a 9 dotyczyło populacji pediatrycznej.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych: 12 pozytywne, w tym 8 z ograniczeniami, 1 negatywna. Wśród rekomendacji 3 dotyczyły I linii leczenia a 1 dotyczyła populacji pediatrycznej.

W pozytywnych rekomendacjach klinicznych zwracano uwagę na fakt, że stosowanie octanu glatirameru wiąże się ze zmniejszeniem częstości rzutów choroby, zwracano uwagę, że u pacjentów kwalifikujących się do leczenia powinno być ono wdrożone jak najwcześniej i powinno ono trwać tak długo jak długo jest wykazywana jego skuteczność. Ograniczenia najczęściej wymieniane dotyczyły kryteriów jakie musi spełniać pacjent poddawany leczeniu oraz konieczności monitorowania (badania laboratoryjne) populacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania GA w populacji pediatrycznej oparte jest na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci, zwracano jednak uwagę na brak badań RCT dotyczących tej grupy wiekowej pacjentów. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia to: australijskie RACGP (2011), duńskie IRF (2010), niemieckie AWMF (2008), amerykańskie AFP (2004). Rekomendacje dotyczące populacji pediatrycznej to polskie Pokryszko-Dragan 2010, Wilczek 2010 i PTSR 2009, niemieckie CMSCA 2010, francuski HAS 2011 oraz międzynarodowe i europejskie dopuszczające stosowanie GA w I linii leczenia u dzieci i młodzieży. W rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby, na możliwość pogorszenia się stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia, na brak większej skuteczności GA w porównaniu z INF β oraz na poważne miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Wśród 14 rekomendacji refundacyjnych 8 (z 12) pozytywnych wymieniało ograniczenia, m. in. spełnianie kryteriów przez pacjentów, spełnianie formalnych wymagań (wnioski o pierwsze podanie leku bądź przedłużenie terapii), dostępność leku (w szpitalu). Francuski HAS w 2004 rekomendował stosowanie GA w I linii leczenia a w 2011 dodatkowo dopuścił możliwość stosowania GA w populacji pediatrycznej na podstawie porównywalnego profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży do obserwowanego u dorosłych. Negatywną rekomendację wydał nowozelandzki PTAC na podstawie przeprowadzonych analiz efektywności klinicznej i kosztowej.

Uwagi dodatkowe

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. AAFP 2004 American Academy of Family, Physicians Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis <http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html>
2. AAN 2002 American Academy of Neurology, Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines <http://guidelines.gov/content.aspx?id=4099>
3. ABN 2009 Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf
4. AFSSAPS 2004 Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante, Rapport public d'evaluation (AOUT 2004) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7485425fa8e954a99a54a8c9024b51b5.pdf
5. AGDHA 2010 Australian Government Department of Health and Ageing, Schedule of pharmaceutical benefits <http://www.healthpolicy.cn/rdfx/jbywzd/gjy2/adly/ywml/201002/P020100227576500941349.pdf>
Product information Copaxone pre-filled syringe <http://pbs.gov.au/meds%2Fpi%2Fswpcopax10210.pdf>
6. AWMF 2008 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050_S1_Multiple_Sklerose_Diagnostik_und_Therapie_10-2008_10-2013.pdf
7. Balak 2012 Balak D.M.W., Hengstman, G.J.D. et al Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: a systematic review Multiple Sclerosis Journal 0(0) 1–13 2012
8. [REDACTED]
9. Banwell, 2011 Banwell B., Bar-Or A., Giovannoni G. et al Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. Nat. Rev. Neurol. 7, 109–122 (2011) <http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf>
10. Bell 2007 Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, et al, Manag Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. Care Pharm 2007, 13(3):245-61.
11. Cadavid 2007 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
12. Cadavid 2009 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.
13. Cadavid 2011 Cadavid D, Kim S., Peng B., et al Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. Multiple sclerosis Journal 2011; 17(9):1113-1121.
14. CADTH 2010 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Investigating Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency for the Treatment of Multiple Sclerosis http://www.cadth.ca/media/pdf/Chronic_Cerebrospinal_Venous_Insufficiency_MS_es-15_e.pdf
15. Calabrese 2012 Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 Apr;18(4):418-24. <http://msj.sagepub.com/content/18/4/418>
16. Carra 2008 Carra 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.
17. [REDACTED]

18. ChPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-07_CopaxoneChPL.pdf
19. CMSCA 2010 Huppke P., Gärtner J. A Practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics* 2010; 41: 157 – 162
http://www.childrenms.de/downloads/A_Practical_Guide_to_Pediatric_Multiple_Sclerosis.pdf
20. Comi 2007 Comi G. Advances with Betaferon Therapy: Today, Tomorrow, and Beyond The European Charcot. Foundation Symposium, November 29th, 2007; Fiuggi, Italy.
21. Congleton 2011 - Barclays Barclays Capital Global Healthcare Conference – Jon Congleton; 16.03.2011;
http://media.corporate-ir.net/media_files/IROL/73/73925/presentation/Barclays_2.pdf
(ostatni dostęp 01.02.2012)
22. Czarnecka 2009 Czarnecka I. Dzieci też mają MS Poradnik dla rodziców dzieci chorych na stwardnienie rozsiane. Redakcja wydania polskiego: Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, Warszawa 2009
http://www.symfoniaserc.pl/Dane/wydawnictwa/ZK04/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf
23. Debouverie 2007 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.
24. DH 2010 Department of Health, The Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in MS
http://www.mstrust.org.uk/downloads/rss_2010.pdf
25. EAP 2012 Exceptional Access Program, Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf
26. ELMMB 2012 East Lancashire Medicines Management Board, Drugs affecting the immune response
<http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/>
Warning Letter
27. FDA 2012 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLettersToPharmaceuticalCompanies/UCM296204.pdf>
28. Ford 2010 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
Multiple Sclerosis 2010, 16(3) 342–350
29. Ghezzi 2005 Ghezzi A., Amato M. P., Capobianco M. et al. and ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early onset MS) Group: Disease modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian cooperative study. *Mult Scler* 2005; 11: 420-426
30. [REDACTED]
31. Ghezzi 2010a Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010 Jul;3(4):217-28
32. Ghezzi 2010b Ghezzi A. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Multiple Sclerosis* 2010; 16 (10): 1258–1267.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685764>
33. Giovannoni 2012 Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple Sclerosis Journal* 18(7) 932–946 2012
34. Gorman 2009 Gorman M, Healy B, Polgar-Turcsanyi M, Chitinis T, Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis, *Ach Neurol.* 2009; 66(1): 54-59.
35. Graham 2007 Graham JB, Earnshaw SR, Castelli Haley J, et al Cost-effectiveness of Glatiramer Acetate and Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Presence of Long-Term Clinical Evidence, Poster presented at: ISPOR 10th Annual European Congress October 20-23, 2007 Dublin, Ireland.
36. HAS 2002 Haute Autorité de Santé, Avis de la commission, COPAXONE 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable Flacon de 20mg de poudre + ampoule de solvant de 1ml Boîte de 28

- <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031354.pdf>
Haute Autorité de Santé, Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 27/08/2009
37. HAS 2010 <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/copaxone - ct-5615.pdf>
Sclérose en plaques Interférons β et acétate de glatiramère Réévaluation
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/annexe_reevaluation_inf_ag - sep_2010-08-04_11-12-15_399.pdf
38. HAS 2011
Haute Autorité de Santé, COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable, seringue pré-remplie, B/28 CIP : 363 840-1
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/copaxone - ct-9471.pdf>
39. Int. cons.2002
Freedman et al, International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Mult Scler* February 2002; 8, 1, 19-23
<http://msj.sagepub.com/content/8/1/19.abstract>
40. IPMSSG 2007
International Pediatric MS Study Group, Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants
http://www.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S54
41. IPMSSG 2010
Consensus Statement: Evaluation of new and existing therapeutics for pediatric MS: International Pediatric MS Study Group
42. IRF 2010
Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose, Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose
http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmo-dificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
43. Johnson 2000
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.
44. Johnson 2003
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.
45. Johnston 2012
Johnston J, So T-Y. First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis. *Drugs* 2012; 72(9):1195-1211.
46. Jongen 2010
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.
47. [REDACTED]
48. [REDACTED]
49. Kornek 2003
Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J et al Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003 Jun;34(3):120-6.
50. Krupp 2007
Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12.
51. La Mantia 2010
La Mantia L, Munari L M, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004678
52. Loma 2011
Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
53. Lublin 1996
Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
54. [REDACTED]
55. Metz 2004
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.
56. Mikol 2008
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.
57. Miller 2008 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 14: 494 <http://msj.sagepub.com/content/14/4/494>
58. [REDACTED] [REDACTED]
59. Morris 2012 Morris K., Yiannikas C. Treatment update in multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 246-254.
60. Motta 2012 Motta E, Gołba A, Huć M, et al Development of Guillain-Barré syndrome in a patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate
Zespół Guillaina-Barrégo u chorego na stwardnienie rozsiane leczonego octanem glatirameru, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2012; 46, 2: 189-191
61. MSTCG 2006 Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis
<http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf>
62. NICE 2002 National Institute for Clinical Excellence, Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf>
63. NICE 2003 National Institute for Clinical Excellence, Management of multiple sclerosis in primary and secondary care
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf>
64. NICE 2004 National Institute for Clinical Excellence, MULTIPLE SCLEROSIS National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf>
65. O'Connor 2009 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.
66. Orlewska 2005 Orlewska E., Mierzejewski P, Zaborski J, i wsp, A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease, *European Journal of Neurology* 2005, 12:31-39.
67. PBAC 1999 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
68. Pierzchała 2009 Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego; *Wiadomości lekarskie*, 2009,LXII,1; 37-41;
69. Pismo NFZ Pismo NFZ z dnia 06.10.2011 w sprawie Terapeutycznych programów zdrowotnych: „Leczenie stwardnienia rozsianego” i „Leczenie preparatem natalizumab chorych ze stwardnieniem rozsianym o wysokim ryzyku szybkiego rozwoju niepełnosprawności”
70. PMA 2010 Pharmaceutical Management Agency, Funding for rivaroxaban, moxifloxacin, and access changes for interferon beta-1-beta (and other multiple sclerosis treatments) approved
<http://www.pharmac.govt.nz/2010/11/09/2010-10%20Notification%20of%20decisions%20for%20rivaroxaban.%20moxifloxacin%20and%20MS%20treatments.pdf>
71. [REDACTED] [REDACTED]
72. Pokryszko-Dragan, 2010 Pokryszko-Dragan A., Gruszka E., Bilińska M., et al. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Neurologia Dziecięca* Vo l. 19/2010, nr 37, 55-60
http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
73. Polman 2005 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.
74. Polman 2011 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.
75. Prescrire 2004 Glatiramer, new preparation, no place in multiple sclerosis, *Prescrire Int.*, Feb. 2004, Vol 13, No 69
<http://www.english.prescrire.org/en/3EC1B42B802A18B558EFAEE9842323ED/Download.aspx>
76. Prescrire 2007 Glatiramer: cutaneous necrosis, *Prescrire Int.*, Dec. 2007, Vol 16 No 92

- <http://www.english.prescrire.org/en/BF6F1661F08B4F59A4CA276847D01FF1/Download.aspx>
77. Prescrire 2009 Glatiramer, A second look, With longer follow-up: still no proven benefit in multiple sclerosis Prescrire Int., Dec. 2009, Vol 18 No 104
<http://www.english.prescrire.org/en/B3F15666592D65F400353863FB36C78C/Download.aspx>
<http://www.english.prescrire.org/en/0C44274713606CCC324C3F1613B7D1B5/Download.aspx>
78. Prescrire 2012 Constipations d'origine médicamenteuse chez les adultes, La Revue Prescrire Juin 2012, Tome 32 N° 344
<http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/4AA59822F07D3B2A4B6371CCD519D3D9/Download.aspx>
79. Prescrire, 2010 Glatiramer and suspected multiple sclerosis, New Indication, No proven advantage, Prescrire Int., Aug. 2010, Vol. 19 No 108
<http://www.prescrire.org/Fr/E8E4ACD15C6A4BCED39741AC8A75E744/Telecharger.aspx>
<http://www.english.prescrire.org/en/B3F15666592D65F400353863FB36C78C/Download.aspx>
80. Prosser 2004 Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. Value Health. 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.
81. PTAC 2010, 2011 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held 25 & 26 February 2010
<http://www.pharmac.govt.nz/2010/04/20/2010-02-25%20PTAC%20minutes%20web%20version.pdf>
PTAC meeting held 5 & 6 May 2011
<http://www.pharmac.govt.nz/2011/07/05/2011-05%20PTAC%20web%20minutes.pdf>
82. PTN 2005 Selmaj K. "Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego"
http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%20rozsiane
83. PTSR 2009 Polskie Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl>
http://www.dobropowraca.pl/cms/images/stories/dobro/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf
84. Pugliatti 2006 Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):700-22.
85. RACGP 2010 The Royal Australian College of General Practitioners, Copaxone, glatiramer acetate, Consumer Medicine Information (CMI)
<http://www.racgp.org.au/cmi/swccopax.pdf>
86. RACGP 2011 The Royal Australian College of General Practitioners, Multiple sclerosis Diagnosis, management and prognosis
<http://www.racgp.org.au/afp/201112/201112Tsang.pdf>
87. Rovaris 2007 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.
88. Rowland 2005 Neurologia Merritta" red. Lewis. P. Rowland, 2005, T3, 978-979
89. Rubio-Terrés 2003 Rubio-Terrés C, Aristequi Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G, Cost-utility analysis of multiple sclerosis treatment with glatiramer acetate of interferon beta in Spain, Farmacia Hospitalaria 2003;27(3):159-165
90. Sindic 2005 Sindic CJ, Seelldrayers P, Vande et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. Acta Neurol Belg. 2005 Jun;105(2), 81-85.
91. Śmigieliska-Kuzia 2004 Śmigieliska-Kuzia J, Sobaniec W., Kułak W., et al Aktualne dane na temat zastosowania interferonu w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów wieku rozwojowego, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004; 38, 1 (supl. 1): S 45-S 51
92. Szczeklik 2011 Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
93. Tappenden 2001 Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan A, McCabe C et al. Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis: Final Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001.
94. Tappenden 2006 Tappenden P, McCabe C, Simpson E, Chilcott J, Nixon R, Madan J, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the

management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis
<http://www.cms.hhs.gov/reports/downloads/Tappenden.pdf>

95. [redacted]

96. Walczak 2008
Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności— znaczenie praktyczne. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CE8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ppn.viamedica.pl%2Fdarmowy_pdf.phtml%3Findeks%3D14%26indeks_art%3D177&ei=jyYJUJ2sN4jKswbjvnbCA&usq=AFQjCNEpZcgD1BA6f6cjwnBnhhw5AyhI9Q&sig2=UxgHTQUG61QnEAPCKOm_8A

97. [redacted]

98. Wolansky 2007
Wolansky L, Cook S, Skurnick J et al. Betaseron vs Copaxone in MS with triple-dosegadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome Friday, 12 October 2007 Immunomodulation 1.

99. Yeh 2010
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.

100. Ziemssen 2008
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.

Korespondencja

1. Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach AOTM-OT-4351-1(12)/AKP/2012, AOTM-OT-4351-1(19)/AKP/2012
2. Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach MZ-PLA-460-12499-215/LP/12, AOTM-BK-073-19(1)/GSz/2012, AOTM-OT-4351-1(5)/AKP_TI/2012, MZ-PLR-460-15430-3/BR/12
3. Korespondencja z firmą Teva Pharmaceuticals: pisma z dnia 13.07.2012
4. Opinia [redacted] z dnia 27.06.2012
5. Opinia [redacted] z dnia 29.06.2012
6. Opinia [redacted] z dnia 02.07.2012
7. Opinia [redacted] z dnia 09.07.2012
8. Opinia [redacted] z dnia 29.06.2012

14. Załączniki

- Zal. 1. AKL_Copaxone
Zal. 2. BIA_Copaxone
Zal. 3. CMA_Copaxone
Zal. 4. 12.07.25_protokol_strategia_Copaxone