



**Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii**





[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>4</b>
<b>1. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>9</b>
<b>2. STRESZCZENIE .....</b>	<b>12</b>
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Cel i metodyka analizy problemu decyzyjnego.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2. Populacja.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.1. Wnioskowane wskazanie .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2.3. Aktualna polska praktyka kliniczna.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2.4. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej .....</b>	<b>42</b>
<b>3.3. Interwencja oceniana .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.1. Produkt leczniczy, wskazania do stosowania .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.2. Mechanizm działania .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3.3. Dawkowanie i sposób podania .....</b>	<b>45</b>
<b>3.3.4. Przeciwwskazania, przedawkowanie .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji .....</b>	<b>47</b>
<b>3.3.6. Decyzje refundacyjne.....</b>	<b>48</b>
<b>3.4. Interwencje alternatywne .....</b>	<b>48</b>
<b>3.4.1. Wybór komparatorów .....</b>	<b>48</b>
<b>3.4.2. Podsumowanie wyboru komparatorów .....</b>	<b>54</b>
<b>3.4.3. [REDAKOWANE] .....</b>	<b>56</b>
<b>3.4.4. [REDAKOWANE] .....</b>	<b>62</b>
<b>3.5. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>65</b>
<b>3.6. Typy badań .....</b>	<b>67</b>
<b>3.7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego .....</b>	<b>67</b>
<b>4. ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ – METODYKA.....</b>	<b>69</b>
<b>4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....</b>	<b>69</b>
<b>4.2. Pytanie kliniczne.....</b>	<b>71</b>
<b>4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu .....</b>	<b>71</b>
<b>4.4. Metody identyfikacji badań.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....</b>	<b>73</b>
<b>4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....</b>	<b>75</b>
<b>4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....</b>	<b>76</b>
<b>4.5. Ekstrakcja i opracowanie danych.....</b>	<b>76</b>
<b>4.6. Ocena jakości .....</b>	<b>77</b>



<b>4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....</b>	<b>77</b>
<b>4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....</b>	<b>79</b>
<b>4.7. [REDACTED] .....</b>	
<b>5. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH PRZEPROWADZONEGO W RAMACH ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ.....</b>	<b>80</b>
<b>6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>	<b>82</b>
<b>7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OCTANU GLATIRAMERU (GA, COPAXONE®) [REDACTED] .....</b>	<b>91</b>
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	147
10.1. Cel.....	147
10.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa .....	147
11. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	156
11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	156
11.2. Wnioski końcowe .....	161
12. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	164
13. DYSKUSJA .....	169
13.1. Wyszukiwanie .....	169
13.2. Wybór komparatora .....	171
13.3. Wiarygodność zewnętrzna .....	172
13.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	175
13.5. Dyskusja z przeglądami.....	177

<b>14. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>178</b>
<b>14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane</b> .....	<b>178</b>
<b>14.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych w bazach dodatkowych</b> .....	<b>182</b>
<b>14.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)</b> .....	<b>184</b>
<b>14.4. Charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia z badań klinicznych, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badań klinicznych oraz charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach klinicznych oraz zdefiniowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej</b> .....	<b>186</b>
.....	
.....	
.....	
<b>14.6. Formularz ekstrakcji danych</b> .....	<b>205</b>
<b>14.6.1. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (1/2)</b> .....	<b>205</b>
<b>14.6.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)</b> .....	<b>206</b>
<b>14.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</b> .....	<b>207</b>
<b>14.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</b> .....	<b>208</b>
<b>14.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</b> .....	<b>209</b>
<b>14.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</b> .....	<b>210</b>
<b>15. PIŚMIENICTWO</b> .....	<b>211</b>
<b>15.1. Publikacje wykorzystane w ramach analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>211</b>
<b>15.2. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>215</b>
<b>15.3. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>216</b>
<b>15.4. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w ramach analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>219</b>
<b>15.5. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych oraz metodyce analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>220</b>
<b>15.6. Publikacje wykluczone z analizy efektywności klinicznej</b> .....	<b>221</b>
<b>16. SPIS TABEL</b> .....	<b>230</b>
<b>17. SPIS WYKRESÓW</b> .....	<b>233</b>
<b>18. SPIS RYSUNKÓW</b> .....	<b>233</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li><li>✓ Selekcja badań do analizy</li><li>✓ Metookdyka</li><li>✓ Analiza wyników</li><li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>✓ Streszczenie i wnioski</li><li>✓ Dyskusja i ograniczenia</li></ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li><li>✓ Selekcja badań do analizy</li></ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

Data zakończenia analizy: luty 2014 r.

Dane kontaktowe:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]



## 1. INDEKS SKRÓTÓW

<b>9 HPT</b>	Próba wkładania 9 patyczków w otworki (ang. <i>nine hole peg test</i> )
<b>ABN</b>	<i>Association of British Neurologists</i>
<b>ADEM</b>	Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ang. <i>Acute Disseminated Encephalomyelitis</i> )
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AAN</b>	<i>American Academy of Neurology</i>
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. <i>annualized relapse rate</i> )
<b>AWMF</b>	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BIL</b>	Biuletynu Informacji o Lekach
<b>BSC</b>	Najlepsza dostępna terapia objawowa (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADASIL</b>	Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (ang. <i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDMS</b>	Klinicznie jawna postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>clinically definite multiple sclerosis</i> )
<b>CEDAC</b>	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół (ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CVZ</b>	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DMTs</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>EAE</b>	Zwierzęcy model ludzkiego MS (ang. <i>Experimental Autoimmune Encephalomyelitis</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GA</b>	Octan glatirameru (ang. <i>Glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HLA</b>	Układ zgodności tkankowej (ang. <i>Human Leucocyte Antigen system</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>■</b>	■
<b>■</b>	■
<b>IMDs</b>	leki immunomodulujące (ang. <i>immunomodulatory drugs</i> )
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>IPMSSG</b>	Międzynarodowy Zespół Ekspertów MS u Dzieci (ang. <i>International Pediatric MS Study Group</i> )
<b>IVIg</b>	Immunoglobuliny dożylnie (ang. <i>Intravenous immunoglobulin</i> )
<b>JADAD</b>	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
<b>j.m.</b>	Jednostka międzynarodowa
<b>KIDMUS</b>	<i>The French Kids MS Database</i>
<b>MAGNIMS</b>	<i>the European Multicenter Collaborative Research Network on MRI in MS</i>
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>MD</b>	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>MESH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MRI</b>	obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>msc</b>	Miesiąc
<b>MSFC</b>	Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozszianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> )
<b>MSPS</b>	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
<b>MSTCG</b>	<i>the Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group</i>
<b>N</b>	Liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCHTA</b>	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS EED</b>	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NMSS</b>	<i>National Multiple Sclerosis Society</i>
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	Poziom istotności
<b>PASAT</b>	Test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych (ang. <i>paced audi tory serial addition test</i> )

<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>Peto OR</b>	Iloraz szans obliczony metodą Peto
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>pkt</b>	Punkty
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> )
<b>PRMS</b>	Postępująca z rzutami postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>progressive-relapsing multiple sclerosis</i> )
<b>PRISMA</b>	Diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy Raport dot. Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )
<b>SBU</b>	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> )
<b>TLV</b>	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
<b>TNF-alfa</b>	Czynnik martwicy guza alfa (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>TWT-25</b>	Czas przejścia 25 stóp (ang. <i>foot timed walk test</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych
<b>vs.</b>	<i>Versus</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )
<b>WLR</b>	Wykaz leków refundowanych
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. <i>welghted mean difference</i> )

## 2. STRESZCZENIE

### Cel i wnioski z analizy problemu decyzyjnego

Celem APD było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianych wskazaniach klinicznych.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi AOTM, w schemacie PICOS, tj. określając:

- populację docelową (ang. *population*) – pacjenci (dzieci w wieku od 12 do 18 roku życia oraz dorośli) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których czas trwania leczenia wynosił powyżej 60 miesięcy (pacjenci którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G 35”);
- interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – octan glatirameru;

interwencje opcjonalne – komparatory (ang. *comparator*)

wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

### Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w populacji pacjentów (dzieci w wieku od 12 do 18 roku życia oraz dorośli) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach

(ang. *outcomes*)

rodzaj uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej badaj (ang. *study*) –

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

programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii.

Porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem wybranych w oparciu o APD komparatorów

## Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), jak również spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku.

[REDACTED]

W ramach analizy efektywności klinicznej w pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnych, aktualnych badań wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz oraz raportów HTA), a następnie pierwotnych badań klinicznych porównujących zastosowanie octanu glatirameru [REDACTED]

[REDACTED]

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do dnia 14 stycznia 2014 roku.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z:

[REDACTED]

## Wyniki wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej

[REDACTED]

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

We wszystkich włączonych badaniach klinicznych przyjęty sposób dawkowania GA (Copaxone®) był zgodny z założeniami analizy oraz zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

[Redacted text block]

Warto również mieć na uwadze, że porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory. Okres obserwacji oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji [Redacted text]

[Redacted text block]

### **Wyniki: porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]

Okres leczenia we wszystkich włączonych badaniach klinicznych obejmował czas [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W żadnym z uwzględnionych badań klinicznych nie podano jaki rodzaj hipotezy badawczej był analizowany.

[REDAKTOWANE]

#### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Na podstawie wyników przedstawionych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących populacji [REDAKTOWANE] zaobserwowano poprawę wskaźnika rzutów choroby oraz oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, ocenianych na skutek zastosowanego leczenia w stosunku do wartości wyjściowych [REDAKTOWANE]

Ocena bezpieczeństwa [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Pomimo to, na podstawie uwzględnionych wyników można zaobserwować, że rezygnacje z leczenia występowały z porównywalną częstotliwością we wszystkich analizowanych grupach. Dodatkowo, [REDAKTOWANE] spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu aż 77,5% osób [REDAKTOWANE] kontynuowało leczenie. Jak podkreślono w badaniu [REDAKTOWANE] **optymalny czas trwania leczenia z zastosowaniem**

leczenia IMDs w przypadku stwardnienia rozlanego nie jest znany.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W badaniu nie podano jaki rodzaj hipotezy badawczej był analizowany.

Analizowanymi punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy były: wskaźnik rzutów choroby, ocena niepełnosprawności w skali EDSS oraz profil bezpieczeństwa. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Badanie o akronimie [REDAKTOWANE] oceniające efekt leczenia octanem glatirameru [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wykazało spadek częstości rzutów choroby oraz stabilizację niepełnosprawności w czasie terapii.

Podkreślono dobrą tolerancję analizowanych leków. Zdarzenia/ działania niepożądane miały zwykle charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

odstąpienia od dalszego leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu iniekcji [REDACTED] oraz objawy grypopodobne [REDACTED].

Konieczne są jednak dalsze badania [REDACTED], które pozwolą określić szczegółowe wskazania do leczenia [REDACTED].

## Wyniki: porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w których analizowano zastosowanie octanu glatirameru [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Analizowanymi punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy były m.in.: wskaźnik rzutów choroby, brak wystąpienia rzutów choroby, ocena niepełnosprawności w skali EDSS, brak wystąpienia progresji choroby, progresja choroby do postaci SPMS, punkty końcowe związane z obrazowaniem rezonansem magnetycznym oraz

profil bezpieczeństwa. [REDACTED] [REDACTED]

### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona [REDACTED] analiza efektywności klinicznej stosowania octanu glatirameru [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] wykazała korzyści terapii [REDACTED]. Zaobserwowano zmienną poprawę w zakresie wskaźnika rzutów choroby [REDACTED] oraz poprawę oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS [REDACTED].

Raportowane zdarzenia/działania niepożądane były zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Terapię GA postrzega się jako bezpieczną i dobrze tolerowaną w praktyce codziennej. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu iniekcji.

## Wyniki: [REDACTED]

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

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



[Redacted text]

## Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzana dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru u pacjentów [Redacted]

[Redacted] na podstawie ChPL wykazała korzyści terapii zarówno w krótkim, jak i w długim okresie leczenia. Octan glatirameru (Copaxone®) jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym w codziennej praktyce klinicznej [Redacted] a częstość raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych można uznać za akceptowalną. Obserwowane działania niepożądane były zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

[Redacted text]

[Redacted text]

Podsumowując, w oparciu o dane przedstawione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa można stwierdzić, że leczenie octanem glatirameru

jest bezpieczną oraz dobrze tolerowaną formą leczenia

## Wnioski

Wprowadzenie, do leczenia stwardnienia rozlanego, leków o działaniu immunoregulacyjnym stało się dla chorych na MS szansą na zmniejszenie aktywności klinicznej choroby i spowolnienie jej postępu.

Na podstawie analizy efektywności klinicznej octanu glatirameru

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie z zastosowaniem GA wykazuje znaczne korzyści w docelowej populacji pacjentów

Zastosowanie octanu glatirameru,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

wiąże się z trwałą redukcją rocznej liczby rzutów choroby oraz spowolnieniem progresji choroby ocenianej na podstawie skali EDSS. Ogólnoustrojowa tolerancja stosowanych leków immunomodulujących jest dobra. Ponadto, po zastosowaniu GA nie występują żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia/ działania niepożądane

Reakcje w miejscu iniekcji są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanym ze stosowaniem GA. Dodatkowo objawy związane z natychmiastową reakcją po iniekcji występują częściej u pacjentów leczonych GA

[Redacted text block]

Wyniki badania

[Redacted text block] potwierdzają dobrą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu glatirameru. Na podstawie uzyskanych w badaniu wyników wydaje się, że rozszerzenie takiego leczenia pacjentów jest uzasadnione i może przynieść wiele korzyści (szczególnie gdy w ostatnich latach coraz powszechniejsze jest stosowanie leków immunomodulujących i podkreśla się ich maksymalną skuteczność we wczesnym okresie choroby).

Chociaż dane z zakresu stosowania octanu glatirameru są ograniczone, wskazują na dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa bez konieczności modyfikowania

[Redacted text block]

[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

Dokonując wyboru terapii, należy zatem kierować się indywidualną odpowiedzią kliniczną chorego na zastosowany lek, tolerancją, sposobem podawania leku, stosowaniem się przez chorego do zaleceń oraz kosztami terapii. Należy również pamiętać o możliwie jak najwcześniejszym podejmowaniu terapii, co ma niewątpliwie pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że w literaturze brak jest jakichkolwiek danych odnośnie ograniczeń czasowych co do stosowania octanu glatirameru [REDAKTURA] w stwardnieniu rozsianym. W ChPL ocenianych interwencji czy wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego brak zapisu co do ograniczeń czasowych w zakresie ich stosowania.

Analiza główna oraz dodatkowe informacje z zakresu profilu bezpieczeństwa wskazują, iż terapia octanem glatirameru spełnia założenia [REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

[REDAKTURA] Zgodnie z Programem Lekowym podjęcie leczenia ma na celu zapobieganie pogłębianiu się niepełnosprawności oraz powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej.  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

Według ekspertów klinicznych, leczenie immunomodulujące octanem glatirameru [REDAKTURA] powinno się prowadzić tak długo jak długo stwarza ono możliwość hamowania rozwoju choroby, gdy pacjenci pozytywnie odpowiadają na zastosowaną terapię, gdyż to właśnie kliniczna odpowiedź na leczenie powinna być wyznacznikiem rodzaju i czasu trwania terapii. Wszyscy eksperci kliniczni, na opinie których powołał się Prezes AOTM rekomendują [REDAKTURA]  
[REDAKTURA] jak również terapia GA powinna być stosowana tak długo, jak jest skuteczna i dobrze tolerowana.

Podsumowując, GA w postaci produktu leczniczego Copaxone® jest preparatem o udowodnionej efektywności klinicznej [REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA] Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

### **3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

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

## 3.2. Populacja

### 3.2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Copaxone® (GA, octan glatirameru), jest on wskazany do stosowania w:

- leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (CDMS, ang. *clinically definite multiple sclerosis*);
- zmniejszeniu częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS); w badaniach klinicznych charakteryzowało się to wystąpieniem, co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [98].

W ramach niniejszej analizy **rozważaną populację docelową stanowią** osoby dorosłe oraz dzieci i młodzież od 12 do 18 roku życia, chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35” [1]) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii.

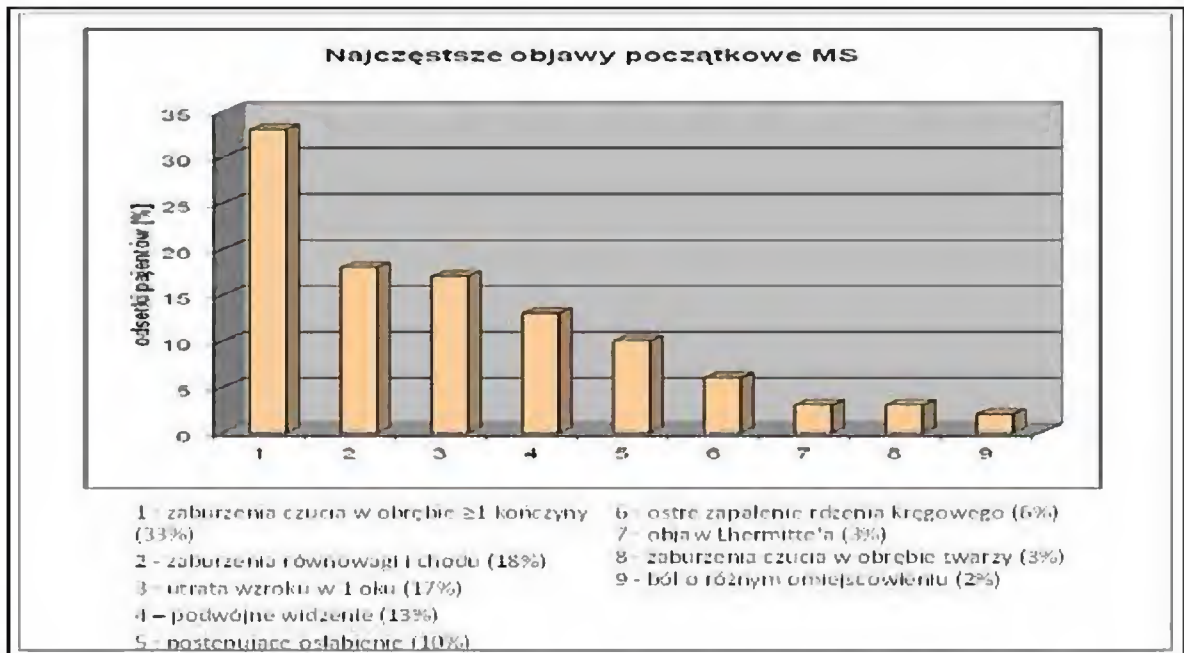
[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

<sup>3</sup> Należy jednak zaznaczyć, że informacje te dotyczą stosowania GA w ramach Terapeutycznego Programu Lekowego NFZ z roku 2012 („Leczenie stwardnienia rozsianego) Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



### 3.3. Interwencja oceniana

#### 3.3.1. Produkt leczniczy, wskazania do stosowania

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Copaxone® (substancja czynna: octan glatirameru; kod ATC: L03AX13, grupa farmakoterapeutyczna: inne cytokiny i produkty immunomodulujące).

Produkt leczniczy Copaxone® jest stosowany w:

- leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* – CDMS);
- zmniejszeniu częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS); w badaniach klinicznych charakteryzowało się to wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [98].

Produkt leczniczy Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą [98].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rejestracji dla ocenianej interwencji.

**Tabela 7.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Copaxone® [98]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Copaxone®
Substancja czynna	Octan glatirameru
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawki
Postać leku	Przezroczysty roztwór, bez widocznych strąceń
Zawartość opakowania	Ampułko-strzykawka zawierająca produkt leczniczy Copaxone®, roztwór do wstrzykiwań składająca się z cylindra strzykawki o pojemności 1 ml z bezbarwnego szkła typu I z igłą, plastikowego przętu tłoczka, gumowej zatyczki i osłonki igły. Produkt leczniczy Copaxone® dostępny jest w opakowaniach zawierających 7, 28 lub 30 ampułko-strzykawek, zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub opakowaniu zbiorczym zawierającym 90 (3 opakowania po 30) ampułko-strzykawek zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 12562*
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne cytokiny i produkty immunomodulujące
Kod ATC	L03AX13

\* numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Copaxone®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2006 r., a data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: marzec 2013 r.

[REDAKTOWANE]

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Copaxone®. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Teva Pharmaceuticals Limited*, a Wnioskodawcą jest *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Copaxone® [98].

### 3.3.2. Mechanizm działania

Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zbudowanych z czterech naturalnych aminokwasów: kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny w zakresach stosunków molowych, odpowiednio: 0,129-0,153; 0,392-0,462; 0,086-0,100 oraz 0,300-0,374. Średnia masa cząsteczkowa octanu glatirameru mieści się w zakresie 5000 – 9000 daltonów.

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. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach, u których wywołano eksperymentalnie alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (ang. *Experimental Allergic Encephalomyelitis* - EAE). Zaburzenie to można wywołać u zwierząt różnych gatunków poprzez immunizację przeciw materiałowi z ośrodkowego układu nerwowego, zawierającemu mielinę. Choroba ta stanowi model eksperymentalny 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.

### 3.3.3. Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie u dorosłych

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.**

#### Dawkowanie 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 produkt leczniczy Copaxone® 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Copaxone® u dzieci poniżej 12 roku życia koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt leczniczy Copaxone® nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.

#### Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu leczniczego Copaxone® w tych grupach pacjentów.

#### Sposób podawania

Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia, codziennie należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.

### **3.3.4. Przeciwwskazania, przedawkowanie**

#### Przeciwwskazania

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

Ponadto, jak przedstawiono w podpunkcie 4.1. ChPL Copaxone® lek ten nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą, jak również u dzieci poniżej 12 roku życia.

#### Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania produktu leczniczego Copaxone® (do 80 mg octanu glatirameru). Nie stwierdzono w tych przypadkach innych działań niepożądanych, niż wymienione w punkcie 4.8 ChPL Copaxone®. Nie ma doświadczenia klinicznego w kwestii przedawkowania dawkami powyżej 80 mg octanu glatirameru.

W badaniach klinicznych, gdy stosowano octan glatirameru w dawkach dobowych do 30 mg przez okres do 24 miesięcy nie stwierdzono innych działań niepożądanych, niż wymienione w punkcie 4.8 ChPL Copaxone®.

W razie przedawkowania należy obserwować pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*

[Redacted text block]











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



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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

--	--	--



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

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





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

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



## 4. ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ – METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [153]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [154];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (**P** – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (**I** – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (**C** – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (**O** – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (**S** – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane

- i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
    - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
    - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
    - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
    - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
  3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
  4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
  5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
  6. Analiza jakościowa:
    - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
    - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
  7. Analiza ilościowa:
    - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
    - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
  8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [155].
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [156].

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

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) stosowanego u pacjentów (dzieci w wieku od 12 do 18 roku życia oraz osoby dorosłe) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii. Porównanie efektywności klinicznej octanu glatirameru w przedmiotowym wskazaniu zostanie przeprowadzone względem wybranych komparatorów [REDACTED]

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

## 4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia badań z niniejszej analizy, które zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

**Tabela 15.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy**

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
(P) Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]
(I) Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]
(C) Komparator	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[Redacted]	
<p>(O) Efekty zdrowotne</p>	[Redacted]	[Redacted]
<p>(S) Typy badań</p>	[Redacted]	[Redacted]



Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne kryteria		

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych/ wtórnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

#### 4.4. Metody identyfikacji badań

##### 4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [153] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów badań wtórnych, w których oceniano octan glatirameru w długim okresie leczenia – powyżej 60 miesięcy.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);



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

#### 4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: czasu trwania terapii, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), ale uwzględniono ograniczenia językowe oraz przeprowadzenie badań na ludziach.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 10.01.2014 r. – 14.01.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2014 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. *present*).



- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w rozdziale 14.6.

W ramach niniejszej analizy efektywności klinicznej nie przeprowadzono ilościowej analizy danych. Wyniki przedstawiono jedynie, jako dane w postaci liczby i odsetek osób, u których wystąpił dany punkt końcowy (parametry dychotomiczne), a w przypadku parametrów ciągłych jako średnie wraz z odchyleniem standardowym.

## **4.6. Ocena jakości**

### **4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna**

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [154]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

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

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [157].

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

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

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

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta

może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Badania przeprowadzone bez randomizacji oceniono za pomocą skali NOS służącej do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych rekomendowanej przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanej przez wytyczne AOTM [153]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [153].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [156] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Rodzaj publikacji	Populacja	Porównanie (rodzaj)	Referencje
[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]		-	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]
<b>Badania nieopublikowane (ze strony rejestru badań klinicznych)</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 6. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniach 10.01.2014 r. – 14.01.2014 r. (data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2014 r.). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

[REDACTED]

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 4.3. Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną GA (Copaxone®) [REDACTED] we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

**Tabela 17.**

**Tabelaryczne zestawienie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną GA (Copaxone®)**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wynik   wnioski
<div style="background-color: #f4a460; height: 100px;"></div>	<div style="background-color: black; height: 160px;"></div>	<div style="background-color: black; height: 215px;"></div>	<div style="background-color: black; height: 350px;"></div>

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie roziane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

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

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie roziane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski			
			Badanie	Okres leczenia	Wyniki końcowy	Wartość
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie roziane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	Badanie	Punkt końcowy	GA	Wyniki	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywność klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie roziane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]















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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]









█	+	█	█	█	+	█
█	+	█	█	█	+	█
█	+	█	█	█	+	█
█	+	█	█	█	+	█

█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

█  
█  
█  
█  
█

█  
█  
█  
█

█	+	█	█	+	█
█	+	█	█	█	█
█	+	█	█	█	█
█	+	█	█	█	█
█	+	█	█	█	█

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest octan glatirameru (GA) w postaci produktu leczniczego Copaxone® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [153] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Copaxone® (GA, octan glatirameru) podawanego w: leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane (postać rzutowo-remisyjna), kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania GA w ramach programu lekowego powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 14 stycznia 2014 r.

### 10.2. Zakres analizy profilu bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem octanu glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [153] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [162] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Copaxone®, raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu>), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*, <http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL, <http://www.urpl.gov.pl/>) oraz aktualnego okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report* [REDACTED]).

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwie

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest octan glatirameru. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

### **10.3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Copaxone®**

We wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone®. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była większa wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone® (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone® w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Reakcja taka może wystąpić w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego Copaxone®. Wystąpienie przynajmniej jednego składnika tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz 31% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone® w porównaniu do 13% w grupie placebo.

Wszystkie działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane przez pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Copaxone® *versus* placebo są opisane w poniższej tabeli. Dane uzyskano z czterech kluczowych, badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z całkowitą liczbą 512 pacjentów leczonych produktem leczniczym Copaxone® i 509 pacjentów przyjmujących placebo przez 36 miesięcy. Trzy badania dotyczące postaci nawracającej stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS) obejmowały ogółem 269 pacjentów leczonych produktem Copaxone® oraz 271 pacjentów przyjmujących placebo przez 35 miesięcy. Czwarte badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpił pierwszy kliniczny epizod i zostali oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* – CDMS) i obejmowało 243 pacjentów leczonych produktem Copaxone i 238 pacjentów przyjmujących placebo przez 36 miesięcy.

**Tabela 61.**

**Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [149]**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często >1/10	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1000, <1/100
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie, grypa	Zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy*	Ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyracczość, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	Łagodny nowotwór skóry, nowotwór	Rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*	Leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Nadwrażliwość	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Anoreksja, zwiększenie masy ciała*	Nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi
Zaburzenia psychiczne	Niepokój*, depresja	Nerwowość	Dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze,
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*	Zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zaniki widzenia
Zaburzenia oka	-	Podwójne widzenie, zaburzenia oczu*	Zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Zaburzenia ucha	-
Zaburzenia serca	-	Kołatania serca*, Częstoskurcz*,	Skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń*	-	Żylaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Kaszel, sezonowy nieżyt nosa	Bezdech, uczucie dławienia, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca,
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty*	Zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ożębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często >1/10	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1000, <1/100
			ślinowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby	Kamica żółciowa, powiększenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców*	Ból szyi	Zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Nagłe parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu	Krwimocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu
Cląza, połóg i okres okołoporodowy	-	-	Poronienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	Obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz – cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia sromu i pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia* §, ból*	Dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia**, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka	Torbiel, objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	Syndrom poszczenienny

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

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

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

W czwartym badaniu opisanym powyżej, po okresie kontrolowanego podawania placebo nastąpiła faza otwarta leczenia. Od czasu fazy otwartej do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka produktu leczniczego Copaxone®.

Rzadkie (>1/10000, <1/1000) doniesienia o występowaniu reakcji anafilaktycznych były zebrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt leczniczego Copaxone® w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania octanu glatirameru.

**Tabela 62.**

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania GA [149]**

<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności</b>	Produkt leczniczy Copaxone® należy podawać jedynie podskórnym. Produktu leczniczego Copaxone® nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.
	Leczenie produktem Copaxone® powinno być nadzorowane przez lekarza neurologa lub lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.
	Lekarz powinien wytłumaczyć pacjentowi, że w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego Copaxone® u pacjenta mogą wystąpić następujące reakcje: rozszerzenie naczyń (uderzenie krwi), ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Większość tych objawów trwa krótko i ustępuje samoistnie bez następstw. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, pacjent powinien natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Copaxone® i skontaktować się z lekarzem. Leczenie objawowe może być zastosowane, jeżeli zadecyduje o tym lekarz.
	Nie ma dowodów na to, że szczególne grupy pacjentów są bardziej narażone na wystąpienie wymienionych wyżej reakcji. Niemniej, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Copaxone® pacjentom, u których wcześniej występowały zaburzenia ze strony serca. Należy tych pacjentów regularnie obserwować podczas leczenia.
	W rzadkich przypadkach zgłaszano drgawki i(lub) reakcje anafilaktoidalne lub alergiczne. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, reakcja anafilaktyczna lub pokrzywka). Gdyby takie reakcje miały duże nasilenie, należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Copaxone®.
	W surowicy krwi pacjentów, otrzymujących długotrwałe codzienne wstrzyknięcia produktu leczniczego Copaxone®, wykryto przeciwciała reagujące z octanem glatirameru. Maksymalne ich stężenie stwierdzano po leczeniu przez średnio 3-4 miesiące. Następnie stężenie to zmniejszało się i pozostawało na poziomie nieco większym niż początkowo.
	Nie ma dowodów na to, że przeciwciała reagujące z octanem glatirameru są przeciwciałami neutralizującymi lub, że ich powstawanie może wpływać na skuteczność kliniczną produktu leczniczego Copaxone®.
Należy kontrolować czynność nerek u pacjentów z tej grupy w okresie podawania im produktu leczniczy Copaxone®. Wprawdzie nie ma dowodów na odkładanie się kompleksów immunologicznych w kłębuszkach nerkowych u zwierząt lub u pacjentów, jednak nie można tego wykluczyć.	

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [162] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Copaxone® wynika, Nie przeprowadzono szczególnych badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym Copaxone®, a innymi produktami. Brak danych na temat interakcji z interferonem-beta. U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy stwierdzono zwiększenie częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego Copaxone®.

Z badań *in vitro* wynika, że octan glatirameru we krwi jest w znacznym stopniu związany z białkami osocza, lecz fenytoina lub karbamazepina nie wypierają octanu glatirameru z tych połączeń a octan glatirameru nie wypiera tych substancji. Niemniej jednak, należy ściśle kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty, z uwagi na to, że teoretycznie produkt Copaxone może wpływać na dystrybucję produktów wiążących się z białkami osocza.

Przeciwwskazaniami do stosowania octanu glatirameru są:

- pacjenci z nadwrażliwością na GA lub mannitol;

- kobiety w ciąży.

Ponadto, produkt leczniczy Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą, jak również u dzieci poniżej 12 roku życia.

#### 10.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [153] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [162] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>), w celu identyfikacji działań niepożądanych na dzień 14.01.2014 r.





### 10.5. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) dla produktu leczniczego Copaxone®

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

## 11. WNIOSKI Z ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) stosowanego u pacjentów (dzieci w wieku od 12 do 18 roku życia oraz osoby dorosłe) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii. [REDACTED]

[REDACTED] – interferonów beta (1a, 1b) oraz placebo.

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

Octan glatirameru jest solą octanową syntetycznych polipeptydów, zbudowanych z czterech naturalnych aminokwasów: kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny. Mechanizm (-y) działania GA 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. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach, u których wywołano eksperymentalnie alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego. 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. Zalecane dawkowanie GA u dorosłych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. W przypadku dzieci i młodzieży nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie produkt leczniczy Copaxone® 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Ponadto, **obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.**

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu adekwatnymi komparatorami dla ocenianej interwencji są: [REDACTED]

### 11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## **11.2. Wnioski końcowe**

Wprowadzenie do leczenia stwardnienia rozsianego leków o działaniu immunoregulacyjnym stało się dla chorych na MS szansą na zmniejszenie aktywności klinicznej choroby i spowolnienie jej postępu.

Na podstawie analizy efektywności klinicznej octanu glatirameru

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dokonując wyboru terapii, należy zatem kierować się indywidualną odpowiedzią kliniczną chorego na zastosowany lek, tolerancją, sposobem podawania leku, stosowaniem się przez chorego do zaleceń oraz kosztami terapii. Należy również pamiętać o możliwie jak najwcześniejszym podejmowaniu terapii, co ma niewątpliwie pozytywny wpływ na dalszy przebieg choroby.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że w literaturze brak jest jakichkolwiek danych odnośnie ograniczeń czasowych co do stosowania octanu glatirameru [REDACTED] ChPL ocenianych interwencji czy wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego brak zapisu co do ograniczeń czasowych w zakresie ich stosowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, GA w postaci produktu leczniczego Copaxone® jest preparatem o udowodnionej efektywności klinicznej [REDACTED] z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Charakteryzuje się on również korzystnym wskaźnikiem skuteczności do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

## **12. OGRANICZENIA ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ**

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego przedstawionego w APD analizowaną populację docelową stanowią pacjenci (dzieci w wieku od 12 do 18 lat oraz osoby dorosłe) z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G 35) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie oraz określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Copaxone® [149], jak również kryteriami włączenia w ramach programu lekowego [164].

W niniejszym przeglądzie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania obserwacyjne (badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności) spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane ograniczenia analizy efektywności klinicznej oraz poszczególnych włączonych badań klinicznych.

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

**Tabela 65.**

**Zestawienie zidentyfikowanych ograniczeń wraz z komentarzem**

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>





*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*

Autorzy niniejszej analizy wzięli pod uwagę każde z wymienionych powyżej ograniczeń, występujących w referencyjnych badaniach klinicznych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych interwencji.

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]



## 13. Dyskusja

### 13.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 14.01.2014 r.) dla produktu leczniczego Copaxone® (GA) nie zastosowano ograniczeń dotyczących:

[REDACTED]

Nie zastosowano również ograniczeń, co do [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych). Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono zatem pod kątem analizowanej populacji docelowej (pacjenci z RRMS) i interwencji (GA, Copaxone®). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [153]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Niemniej jednak w przypadku tego opracowania ponoszenie dodatkowych kosztów związanych z analizą publikacji bez względu na język uznano za nieuzasadnione ze względu na identyfikację znacznej liczby badań pierwotnych opisanych w języku angielskim.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Omówienie oraz wnioski płynące ze zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego raportu.

Na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań klinicznych, które nadawałyby się do włączenia w ramach niniejszego raportu.

[Redacted text block]

### 13.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [153]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [162].

Substancją czynną ocenianej interwencji, produkt leczniczy Copaxone® jest octan glatirameru będący solą octanową syntetycznych polipeptydów, zbudowanych z czterech naturalnych aminokwasów: kwasu L-glutaminowego, L-alaniny, L-tyrozyny i L-lizyny. Mechanizm(-y) działania GA 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. Zalecane dawkowanie GA u dorosłych wynosi 20 mg (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. W przypadku dzieci i młodzieży nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie produkt leczniczy Copaxone® 20 mg podawany podskórnym jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Ponadto, **obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.**

Wskazaniami do zastosowania GA są:

- leczenie pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozlanego (ang. *clinically definite multiple sclerosis* – CDMS);
- zmniejszenie częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS); w badaniach klinicznych charakteryzowało się to wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat [149].

W ramach niniejszej analizy **rozważaną populację docelową stanowią** osoby dorosłe oraz dzieci i młodzież od 12 do 18 roku życia, chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozlanego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozlanego ICD-10 G 35” [164]) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii. Zatem, w celu udowodnienia efektywności klinicznej GA powinien on być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

[REDACTED]

Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów zostało przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) w rozdziale 3.4.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [162, 163], jak i zalecenia wytycznych AOTM [153].

### 13.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy

badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły osób dorosłych oraz dzieci i młodzież od 12 do 18 roku życia, chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, u których okres leczenia wynosił powyżej 60 miesięcy.

Populacja chorych uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach obserwacyjnych jest zbieżna z populacją docelową.

[REDACTED]

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych z poszczególnych badań obserwacyjnych wykazywały między sobą nieznaczne różnice. Należy jednak podkreślić, iż w większości badań były one bardzo precyzyjne.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach obserwacyjnych można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych próbach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania GA (Copaxone®) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych próbach obserwacyjnych podawano octan glatirameru w dawce 20 mg/ dzień w iniekcjach podskórnych (s.c.), [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględnione w badaniach dawki leków są zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Copaxone®, [REDACTED] do stosowania u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek octanu glatirameru oraz wybranych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. [REDACTED]

<sup>9</sup> Ostatecznie nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których oceniano ten punkt końcowy.



*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **13.5. Dyskusja z przeglądami**

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych, raportów HTA) wraz z ich szczegółowym omówieniem przedstawiono w rozdziale 6.











Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie roziane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

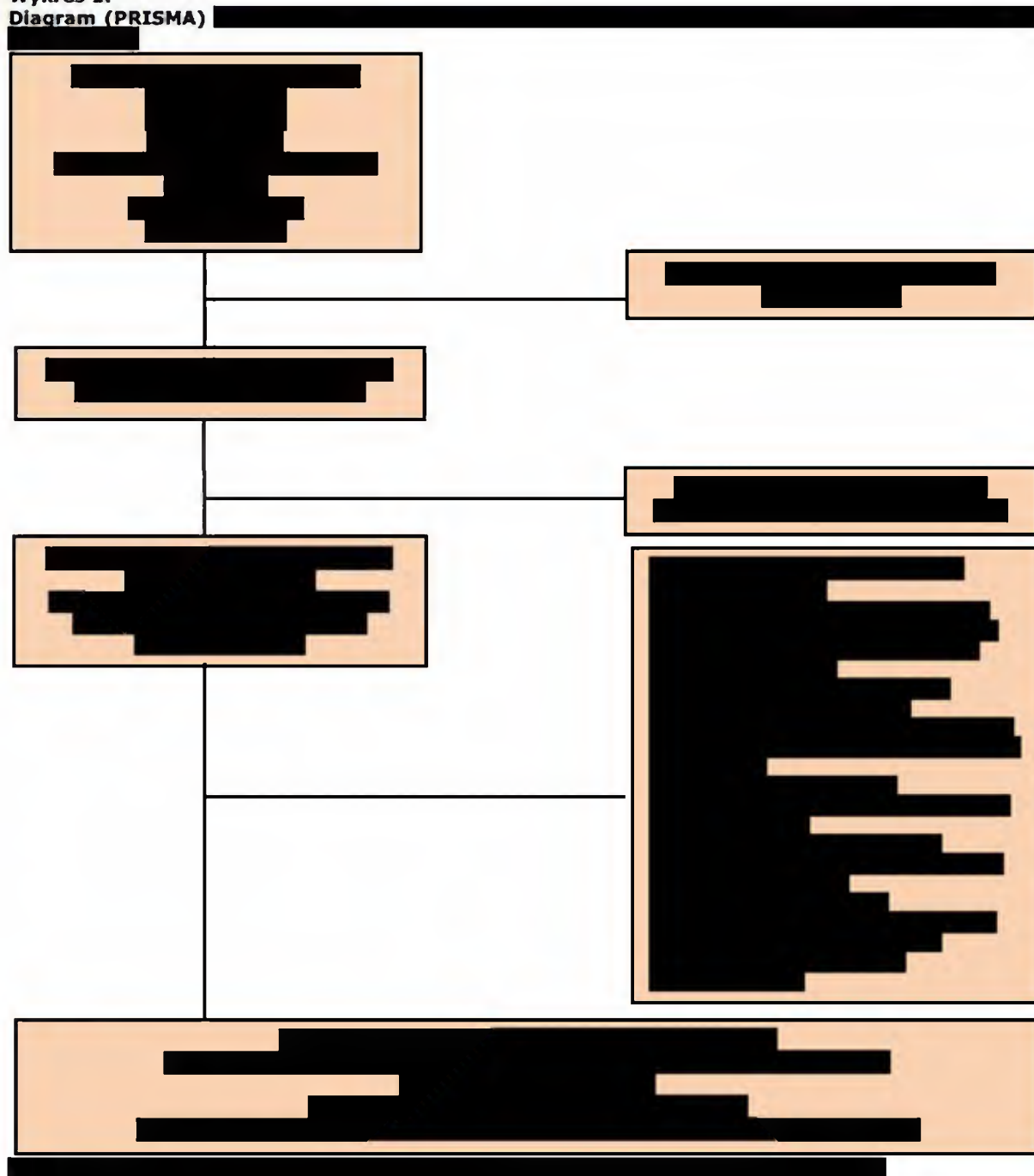
Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 73.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych:**  
[www.ncbi.nlm.nih.gov](#) [data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2014 r.]

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
[REDACTED]	[REDACTED]	■

### 14.3. Diagram wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)

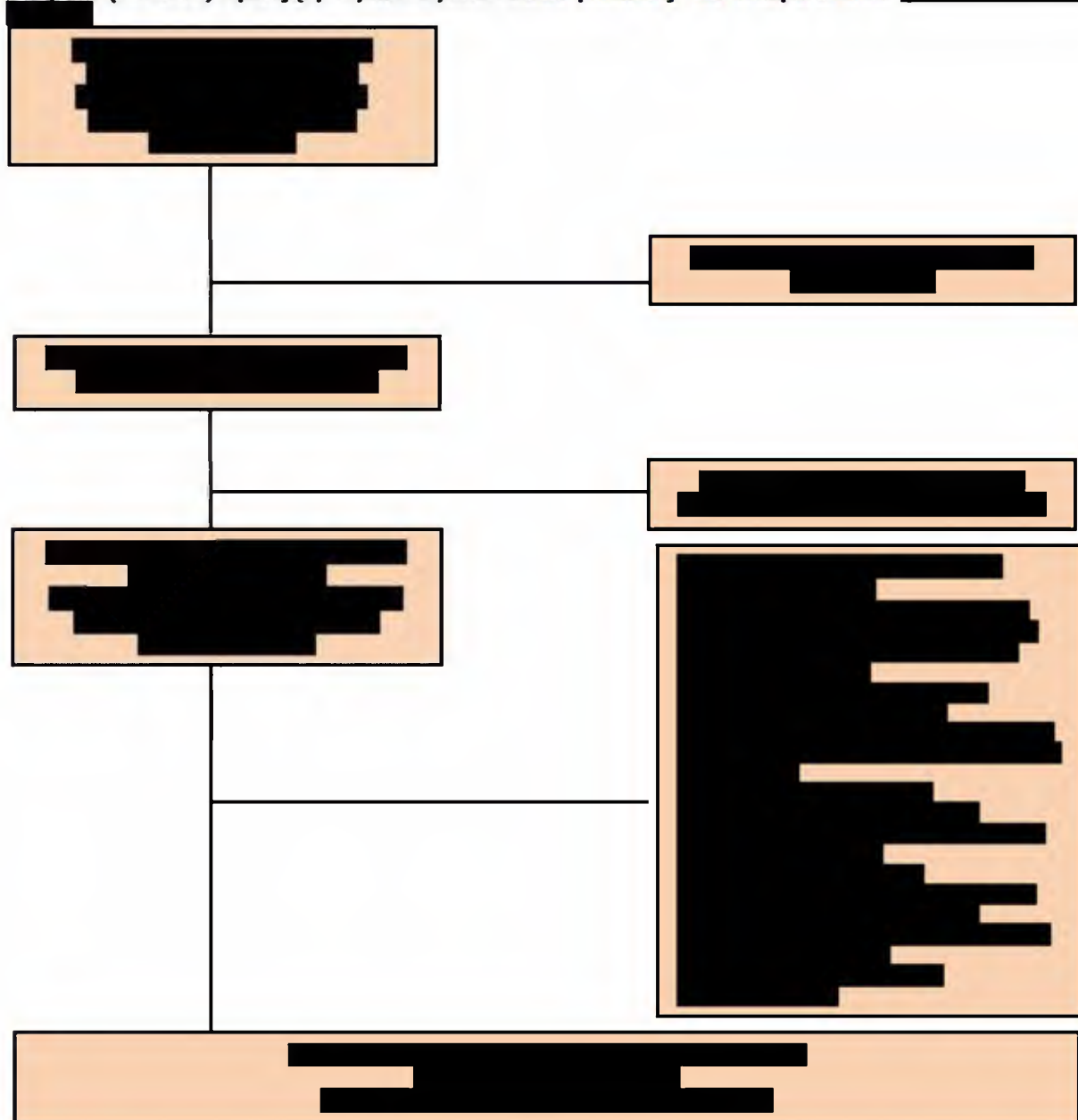
Wykres 1.  
Diagram (PRISMA)





**Wykres 2.**

**Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatorów**











Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]











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

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

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

[REDACTED]

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



















Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

#### 14.6.2. Charakterystyki badań klinicznych – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remsyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

**14.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)







Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-reemisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsiane ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

**14.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatrameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatrameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii

**14.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 15. PIŚMIENICTWO

### 15.1. Publikacje wykorzystane w ramach analizy problemu decyzyjnego

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
3. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej].
- 3a. Losy J. Stwardnienie rozsiane. Czelej 2013; [dostęp do wersji drukowanej].
4. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2010 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2010; [dostęp do wersji drukowanej].
5. <http://www.sm-sos.pl/wszvstko-o-sm/dlaczego-stwardnienie.html> (stan na: styczeń 2014 r.).
6. 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.
7. Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
8. [http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just\\_Diagnosed\\_Polish\\_0808\\_-\\_web.025a581e.pdf](http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
9. 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.
10. Yeh EA. Management of children with multiple sclerosis. *Pediatr Drugs* 2012; 14(3): 165-177.
11. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Jul;3(4):217-28.
12. Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B., Krupp L., Pohl D., Rostasy K., Yeh EA., Bykova O., Wassmer E., Tardieu M., Kornberg A., Ghezzi A. and for the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18(1): 116; 127.
13. Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B., Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku *Neurologia Dziecięca* Vol. 14/2005, Nr 28.
14. Kupczyk K., Steinborn B. Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży. *Aktualn. Neurol.* 2009; 9(4): 253-259.
15. <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/60> (stan na: styczeń 2014 r.).
16. Belniak E, Bartosik-Psujek H. Stwardnienie rozsiane. Trudne pytania i trudne odpowiedzi. *I-Medica* 2010; 7-50; [dostęp do wersji drukowanej].
17. Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93 (4): 627-631.

18. Załącznik nr 15 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
19. Raport AOTM 2011, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie\\_rozsiane/OT-431\\_TPZ\\_leczenie\\_SM.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
20. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z, Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 5: 443–452.
21. Łobińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 361-366.
22. Potemkowski A. Epidemiology of multiple sclerosis in the region of Szczecin: prevalence and incidence 1993–1995. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1999; 33: 575–585. (abstract); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540720> (stan na: styczeń 2014 r.).
23. Główny Urząd Statystyczny: Baza Demografia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (stan na: styczeń 2014 r.).
24. AOTM 2012, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/REK/RP\\_76\\_2012\\_Gilenva.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenva.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
25. AOTM 2012, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/045/REK/RP\\_39\\_2012\\_Copaxon.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
26. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 5224 w sprawie dostępności leków nowej generacji dla chorych na stwardnienie rozlane; <http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=154CC3D9> (stan na: styczeń 2014 r.).
27. Luiza Jakubiak, SM: *opcje terapii*, artykuł prasowy umieszczony w portalu rynekzdrowia.pl (14-06-2012 14:36) <http://www.rynekzdrowia.pl/Rynek-Zdrowia/SM-opcie-terapii.120587.html> (stan na: styczeń 2014 r.).
28. AOTM 2012, [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/091/ORP/U\\_26\\_304\\_121008\\_opinia\\_220\\_Gilenva\\_ponad\\_60\\_m.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/091/ORP/U_26_304_121008_opinia_220_Gilenva_ponad_60_m.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
29. Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego; *Wiadomości lekarskie*, 2009, LXII, 1; 37-41; [http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/18027/rola\\_czynnikow\\_srodowiskowych\\_w\\_patogenezie\\_stwardnienia\\_rozsianego](http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/18027/rola_czynnikow_srodowiskowych_w_patogenezie_stwardnienia_rozsianego) (stan na: styczeń 2014 r.).
30. Pugliattia M., Rosatia G., Carton H. et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*; *European Journal of Neurology* 2006, 13: 700–722;
31. Selmaj K., Stwardnienie rozlane kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, nr 3;
32. Morris K., Yiannikas C. Treatment update in multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 246-254.
33. Wilczek A., Stwardnienie rozlane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie *Neurologia Dziecięca* Nr 37 Vol. 19/2010 (str. 75-82).
34. Marszał E., *Stwardnienie rozlane u dzieci i młodzieży*. *Neurologia Dziecięca* Nr 24 Vol. 12/2003 (abstrakt).
35. „DZIECI TEZ MAJA MS Poradnik dla rodziców dzieci chorych na stwardnienie rozlane” Redakcja wydania polskiego: Izabela Czarnańska; Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, Warszawa 2009;

36. Józwiak S., Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży (Krajowy konsultant w dziedzinie neurologii dziecięcej), dostęp do prezentacji z dnia 26.09.2011; [http://www.symphoniaserc.pl/files/20110407\\_1530/Jozwiak\\_Sergiusz\\_PedSM\\_31-April-2011.pdf](http://www.symphoniaserc.pl/files/20110407_1530/Jozwiak_Sergiusz_PedSM_31-April-2011.pdf); (stan na: styczeń 2014 r.).
37. Jurkiewicz E, Kotulska K. Rola badań obrazowych układu nerwowego w diagnostyce stwardnienia rozsianego u dzieci *Neurol Neurochir Pol.* 2011 Mar-Apr;45(2):152-60.
38. Broła W, Kasprzyk M, Fudala M, Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2): 41-47.
39. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne I kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (2): 76-83.
40. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
41. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA. Multiple Sclerosis Functional Composite. Administration and Scoring Manual. NMSS 2001.
42. Tenenbaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Sep;112(7):633-40.
43. Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S54-65.
44. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jun;29(6):611-21.
45. Wytyczne ABN 2009, [http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN\\_MS\\_Guidelines\\_2009\\_Final\(1\).pdf](http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final(1).pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
46. Wytyczne NICE 2003, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/29199/29199.pdf> (stan na: styczeń 2014 r.).
47. Kes VB, Zavoreo I, Seric V, et al. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clinica Croatica;* 51; 1; 117-135; 2012.
48. Wytyczne AWMF 2012, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
49. Wytyczne MSTCG 2008, <http://www.emso.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf> (stan na: styczeń 2014 r.).
50. Miller RM, Happe LE, Meyer K, et al. Approaches to the Management of Agents Used for the Treatment of Multiple Sclerosis: Consensus Statements from a Panel of U.S. Managed Care Pharmacists and Physicians. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(1):54-62, <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=14471> (stan na: styczeń 2014 r.).
51. Wytyczne NMSS 2008.
52. Wytyczne AAN, <http://www.neurology.org/content/58/2/169.full.pdf+html> (stan na: styczeń 2014 r.).
53. Australia 2011, <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112tsang.pdf> (stan na: styczeń 2014 r.).
54. 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> (stan na: styczeń 2014 r.).
55. AOTM, [http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_42\\_11\\_2008\\_octan\\_glatirameru\\_Copaxone.pdf](http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/uchwala_rk_aotm_42_11_2008_octan_glatirameru_Copaxone.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
56. NICE, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> (stan na: styczeń 2014 r.).
57. SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (stan na: styczeń 2014 r.).

58. AWMSG, <http://www.awmsg.org/> (stan na: styczeń 2014 r.).
59. HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone\\_ct\\_5615.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone_ct_5615.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
60. MSPS, Nuevas indicaciones autorizadas enero diciembre 2010.
61. [http://www.pharmac.health.nz/ckeditor\\_assets/attachments/15/sched.pdf](http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/15/sched.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
62. Rekomendacja pozytywna\_PBAC\_grudzień\_1999.
63. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=copaxone&analyse=false&search-type=medicines> (stan na: styczeń 2014 r.).
64. CADTH, [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_TR\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).
65. BIL, <http://www.bil.aptek.pl> (stan na: styczeń 2014 r.).
66. NICE, <http://www.nice.org.uk> (stan na: styczeń 2014 r.).
67. PHARMAC, <http://www.pharmac.govt.nz/Schedule?oso=Copaxone> (stan na: styczeń 2014 r.).
68. TLV, <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> (stan na: styczeń 2014 r.).
69. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2> (stan na: styczeń 2014 r.).
70. CVZ, <http://www.medicijnkosten.nl/> (stan na: styczeń 2014 r.).
71. MPD, [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en) (stan na: styczeń 2014 r.).
72. Open Drug Database, <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (stan na: styczeń 2014 r.).
73. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN> (stan na: styczeń 2014 r.).
74. <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (stan na: styczeń 2014 r.).
75. <http://www.msssi.qob.es/profesionales/nomenclator.do> (stan na: styczeń 2014 r.).
76. HC, <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php> (stan na: styczeń 2014 r.).
77. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
78. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
79. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.

[Redacted text block]

- 98. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.
- 99. Govender R. Guideline for the diagnosis and management of multiple sclerosis in children. S Afr Med J. 2013 Jun 7;103(9 Suppl 3):692-5.

**15.2. Badania wtórne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej**

**Przeeglądy systematyczne** [Redacted text block]

**Przeglądy systematyczne**

[Redacted text block]

**15.3. Badania pierwotne wykorzystane w ramach analizy efektywności klinicznej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

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

[Redacted text block]

#### **15.4. Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa w ramach analizy efektywności klinicznej**

##### **ChPL**

149. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®.

[Redacted text block]

## **15.5. Publikacje wykorzystane w częściach opisowych oraz metodyce analizy efektywności klinicznej**

153. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
154. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
155. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
156. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
157. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
158. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marin-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
159. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.

162. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
163. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
164. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

165. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986 Mar 6;314(10):614-9.
166. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the by-pass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-40.
167. EMA,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003485.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf) (stan na: styczeń 2014 r.).

## 15.6. Publikacje wykluczone z analizy efektywności klinicznej

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





[Redacted text block]



[Redacted text block]

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

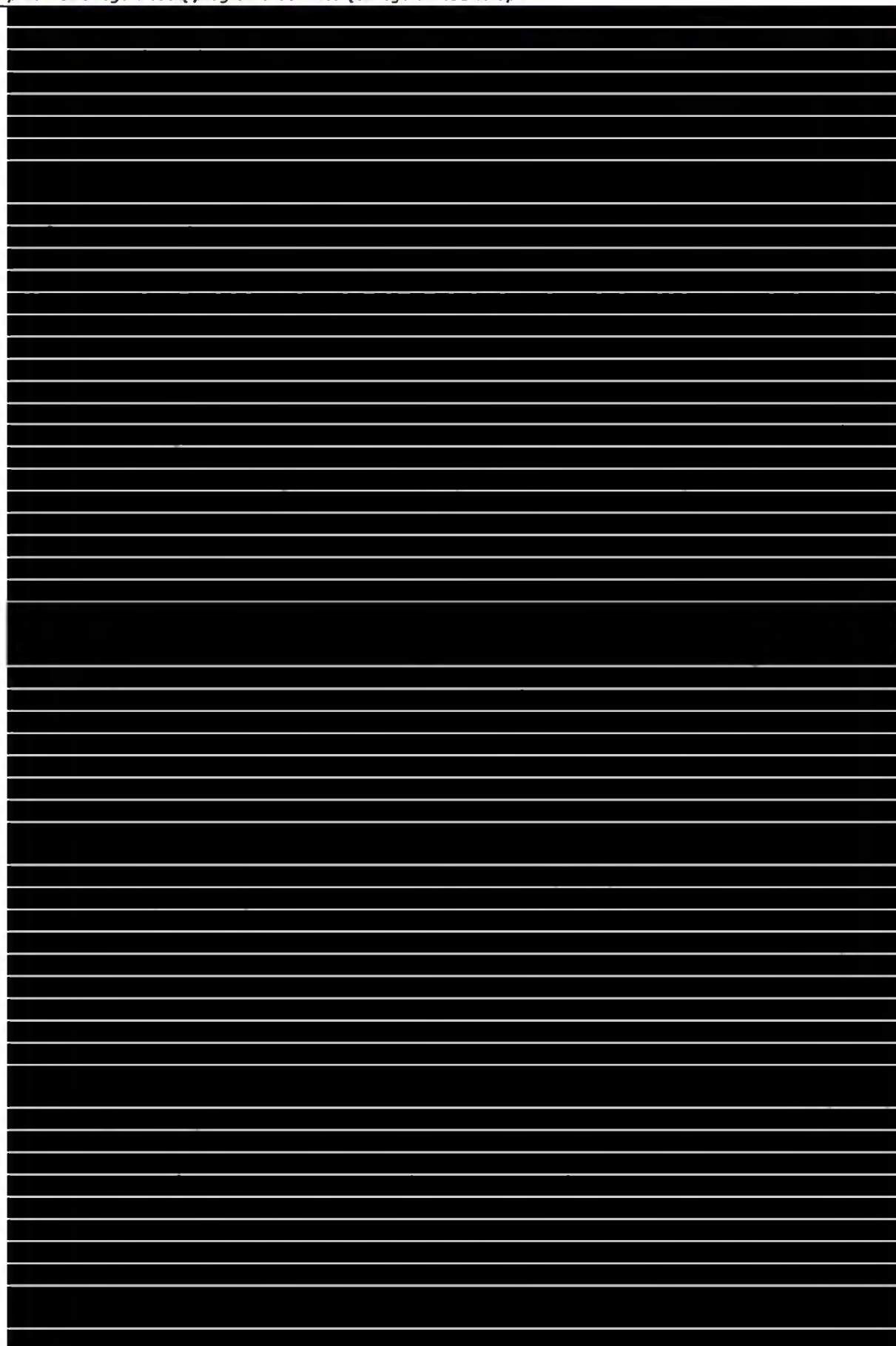
[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



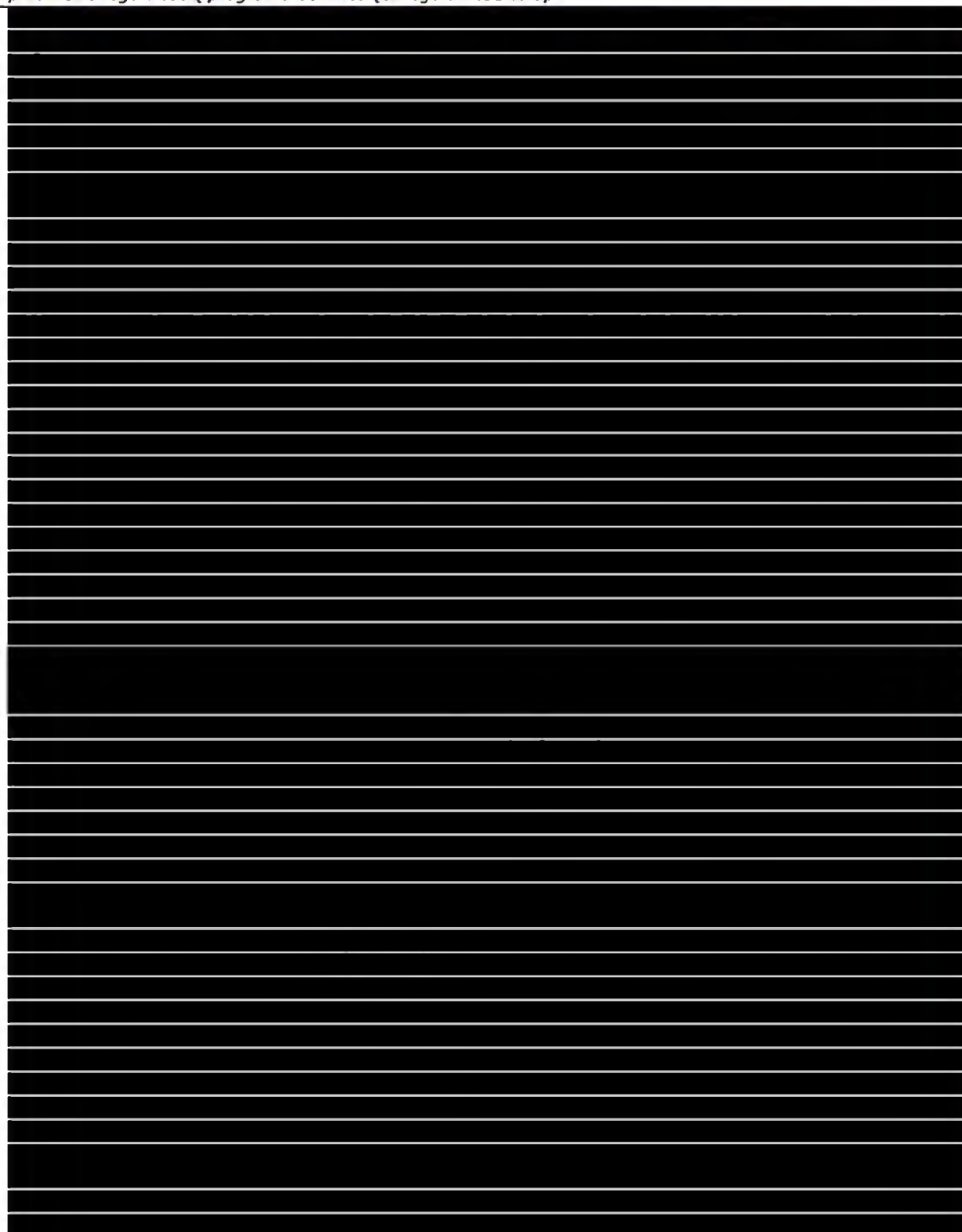




*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*



*Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozsianego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii*





## **17. SPIS WYKRESÓW**

Wykres 1. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (octan glatirameru) ..... 184



## **18. SPIS RYSUNKÓW**

Rysunek 1. Najczęstsze objawy początkowe stwardnienia rozsianego (opracowanie własne na podstawie [3]). 24